



Hospital Universitario La Paz



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

VALOR PREDICTIVO PRONÓSTICO DE LOS  
NIVELES DE GLUCEMIA CAPILAR EN LOS  
PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL AGUDO.  
INFLUENCIA DE “SER O NO SER” DIABÉTICO

Tesis Doctoral

María de los Ángeles Ortega Casarrubios

Madrid 2010

VALOR PREDICTIVO PRONÓSTICO DE LOS  
NIVELES DE GLUCEMIA CAPILAR EN LOS  
PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL AGUDO.  
INFLUENCIA DE “SER O NO SER” DIABÉTICO

Tesis presentada por María de los Ángeles Ortega  
Casarrubios para la obtención del grado de Doctor

Directores:

Prof. Exuperio Díez Tejedor

Dra. Blanca Fuentes Gimeno

Madrid 2010



Hospital Universitario La Paz



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

**D. EXUPERIO DÍEZ TEJEDOR**, Catedrático de Universidad (Medicina) acreditado, Profesor de Neurología, Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz y **Dña. BLANCA FUENTES GIMENO**, Doctora en Medicina, Profesora Honoraria de Neurología, Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz

**CERTIFICAN:**

Que el presente trabajo titulado: *VALOR PREDICTIVO PRONÓSTICO DE LOS NIVELES DE GLUCEMIA CAPILAR EN LOS PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL AGUDO. INFLUENCIA DE “SER O NO SER” DIABÉTICO* ha sido realizado por **Dña. M<sup>a</sup> de los Ángeles Ortega Casarrubios** bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad Autónoma de Madrid.

Lo que firmamos en Madrid a 20 de abril de 2010.

Fdo.: Prof. Exuperio Díez Tejedor

Director de la Tesis Doctoral

Fdo.: Dra. Blanca Fuentes Gimeno

Directora de la Tesis Doctoral

A mis padres, Daniel y Ángeles,  
ejemplo de dedicación, generosidad y trabajo;  
a mis hermanos, José Daniel y Miguel Ángel.  
Sumando vuestros esfuerzos he llegado hasta aquí.

A los que se fueron,  
a los que han llegado,  
a los que están por llegar.

“La suerte no existe. Lo que llamamos suerte no es otra cosa que la forma que la vida tiene de responder al esfuerzo y al sacrificio que acaso se hizo muchos años antes”.

Gregorio Marañón y Posadillo

## AGRADECIMIENTOS

Es el momento de dar las gracias a todas las personas que me han ayudado a llegar hasta aquí. Me gustaría que mis palabras fueran fiel reflejo de mis sentimientos, de mi gratitud, pero temo no poder hacerlo, a no ser que alargara en exceso este apartado. Prefiero hacer una pequeña mención ahora y, después, expresarles personalmente mi agradecimiento.

Al Dr. Exuperio Díez Tejedor, Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz y director de este trabajo de tesis doctoral. Por confiar en mí desde que empecé la residencia de Neurología, por haberme transmitido su inquietud investigadora, su espíritu luchador y el afán por profundizar en el conocimiento de la enfermedad cerebrovascular.

A la Dra. Blanca Fuentes Gimeno, neuróloga del Hospital Universitario La Paz y directora de este trabajo de tesis doctoral. Por su disposición a enseñar e introducirme en el campo de la investigación. Por estar siempre ahí con su apoyo, su ayuda, y su amistad.

Al equipo de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, en especial a Belén San José Valiente “mi estadística” y amiga. Por su inestimable ayuda en el análisis estadístico y en la maquetación de la tesis.

Al equipo de cerebrovascular del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz, en especial a María Gutiérrez Fernández y a Patricia Martínez Sánchez, excepcionales compañeras de trabajo y amigas.

A mis amigas y amigos, sobre todo al “núcleo duro”, por su comprensión, paciencia y por haberme demostrado durante esta etapa todo lo que me quieren. En especial a Cristina y a Jesús, mi informático “de cabecera”, por su ayuda, ejemplo y generosidad.

A M<sup>a</sup> Luisa Maquedano, bibliotecaria del Hospital Universitario La Paz por su valiosa ayuda.

A todos los miembros y residentes del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz, compañeros de fatigas y de risas.

A los miembros de la Sección de Neurología del Hospital Infanta Sofía, mi nueva casa. Gracias por vuestro apoyo en la recta final de esta tesis.

A los pacientes incluidos en este estudio y a sus familias.

A todas las personas que han participado en este proyecto: José Castillo Sánchez, Rogelio Leira Muíño, Manuel Rodríguez-Yáñez, Miguel Blanco González (Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela); Joaquín Serena Leal, Xavier Ustrell Roig, Mar Castellanos Rodrigo (Hospital Universitario de Gerona Doctor Josep Trueta. Gerona); José Vivancos Mora (Hospital Universitario de La Princesa. Madrid); Antonio Dávalos Errando, Mónica Millán Torné (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona); Antonio Gil Núñez, Fernando Díaz Otero (Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid); José Antonio Egido Herrero (Hospital Clínico San Carlos. Madrid).

A mi familia.

A Gonzalo, por todo lo demás.

Madrid – Parazuelos – Campo de Criptana – San Sebastián de los Reyes – Niza –  
Barcelona – Estocolmo – Toledo – Villafranca del Bierzo – Madrid

Abril de 2010

# ÍNDICE GENERAL

LISTA ALFABÉTICA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS .....	10
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
1.1. Enfermedad cerebrovascular .....	14
1.1.1. Datos epidemiológicos.....	14
1.1.2. El problema del ictus .....	17
1.2. Hiperglucemia en el infarto cerebral agudo.....	17
1.2.1. Fisiopatología del infarto cerebral agudo.....	18
1.2.2. Efecto deletéreo de la hiperglucemia en el infarto cerebral agudo .....	20
1.2.3. Hiperglucemia: evolución y pronóstico del infarto cerebral.....	24
1.3. Diabetes mellitus. Factor de riesgo y pronóstico de ictus.....	25
1.3.1. Datos epidemiológicos.....	25
1.3.2. Diabetes mellitus e ictus .....	27
1.3.3. Diabetes mellitus, hiperglucemia e ictus.....	28
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>30</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
3.1. Diseño del estudio.....	34
3.2. Cálculo del tamaño muestral.....	43
3.3. Análisis estadístico.....	44
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
4.1. Características de la muestra.....	47
4.2. Identificar, a partir del registro de la glucemia capilar durante las primeras 48 horas tras el inicio del infarto cerebral, el umbral de glucemia a partir del cual se asocia una peor evolución .....	52
4.3. Estudiar si el nivel de glucemia capilar superior al umbral identificado influye sobre el desarrollo de deterioro neurológico precoz y el volumen del infarto cerebral.....	61



4.4. Evaluar el impacto de la persistencia o no de la elevación de los niveles de glucemia capilar por encima del umbral hallado como pronóstico sobre la evolución del infarto cerebral agudo .....	71
4.5. Investigar la influencia de la existencia de diabetes mellitus, conocida o no, en pacientes con infarto cerebral sobre la evolución del mismo .....	80
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>92</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>105</b>
<b>7. RESUMEN .....</b>	<b>107</b>
<b>8. REFERENCIAS .....</b>	<b>113</b>
<b>9. ANEXO .....</b>	<b>143</b>
ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA .....	144

## LISTA ALFABÉTICA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**ABC:** Área bajo la curva

**ACM:** Arteria cerebral media

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**AHA:** American Heart Association

**AIT:** Ataque isquémico transitorio

**AMPA:** Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

**AP-1:** Activador de la proteína-1

**ASA:** American Stroke Association

**ATP:** Adenosín trifosfato

**DE:** Desviación estándar

**DM:** Diabetes mellitus

**DNP:** Deterioro neurológico precoz

**EC:** Escala Neurológica Canadiense

**ECG:** Electrocardiograma

**ECV:** Enfermedad cerebrovascular

**Egr-1:** factor de respuesta temprana de crecimiento-1

**ERm:** Escala de Rankin modificada

**ESO:** European Stroke Organisation

**FA:** Fibrilación auricular

**FSC:** Flujo sanguíneo cerebral

**GABA:** Ácido gamma-aminobutírico

**GEECV:** Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares

**GIST-UK:** The United Kingdom Glucose Insulin in Stroke Trial

**GLIA:** Glucemia en el Ictus Agudo

**GRASP:** Glucose Regulation in Acute Stroke Patients

**HbA1c:** Hemoglobina glicosilada

**HC:** Hemorragia cerebral

**HR:** Hazard Ratio

**HTA:** Hipertensión arterial

**IC:** Infarto cerebral

**I $\kappa$ B:** Inhibidor kappa B

**INE:** Instituto Nacional de Estadística

**IQR:** Rango intercuartil

**LACI:** Lacunar infarct

**MCP-1:** Proteína quimiotáctica de monocitos 1

**MMP-2:** Metaloproteasa de matriz-2

**MMP-9:** Metaloproteasa de matriz-9

**NADPH:** Nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato

**NF- $\kappa$ B:** Factor nuclear kappa B

**NMDA:** N-metil-D-Aspartato

**NO:** Óxido nítrico

**OCSP:** Oxfordshire Community Stroke Project

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ONOO $\cdot^-$ :** Peroxinitrito

**PACI:** Partial anterior circulation infarct

**PAI-1:** Inhibidor del activador del plasminógeno-1

**POCI:** Posterior circulation infarct

**ROC:** Receiver Operating Characteristic

**ROS:** Especies reactivas de oxígeno

**rt-PA:** Alteplasa

**SEN:** Sociedad española de Neurología

**sICAM-1:** Molécula de adhesión intercelular-1

**TACI:** Total anterior circulation infarct

**TAD:** Tensión arterial diastólica

**TAS:** Tensión arterial sistólica

**TC:** Tomografía computarizada

**TF:** Factor tisular

**THIS:** Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke

**TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**UI:** Unidad de ictus

---

# 1. INTRODUCCIÓN

# INTRODUCCIÓN

## 1.1. Enfermedad cerebrovascular

### 1.1.1. Datos epidemiológicos

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es un grave problema de salud pública. En sus dos formas de presentación, isquémica y hemorrágica, constituye un drama personal y una sobrecarga social, sanitaria y económica. En el año 2002 casi 5,5 millones de muertes en todo el mundo fueron debidas a la ECV, siendo la segunda causa de muerte en personas con 60 años o más y la quinta entre los 15 y los 59 años<sup>1</sup>.

La proporción de personas mayores de 65 años en Europa va en aumento, se calcula que pasará a constituir el 35% de la población en el año 2050 y es en este grupo etario donde acontecen la mayoría de eventos cerebrovasculares. Además, se prevé un incremento en el número de ictus desde la cifra de 1,1 millones por año en el 2000 a más de 1,5 millones por año en el 2025 aproximadamente<sup>2</sup>.

En España no se disponen de estudios epidemiológicos perfectamente diseñados sobre el ictus. Así, la mayoría de la información con la que se cuenta se basa en registros hospitalarios, encuestas puerta a puerta en población total por muestreo o registro de defunciones<sup>3-9</sup>. La incidencia estimada de ictus para ambos sexos oscila entre 120 y 350 casos anuales por 100.000 habitantes, siendo menor en mujeres que en hombres<sup>10</sup>. Los estudios de prevalencia de ECV en población mayor de 65 años la cifran en aproximadamente un 7,5%<sup>11-14</sup>, siendo la segunda causa de mortalidad global y la primera en mujeres<sup>15</sup> (tabla 1). No obstante, en las últimas dos décadas, se ha observado una tendencia decreciente

en la mortalidad, en ambos sexos (figura 1A)<sup>16</sup> así como un incremento en la edad media de defunción por ECV (figura 1B)<sup>17</sup>.

**Tabla 1:** Número de defunciones según las causas de muerte más frecuentes y sexo

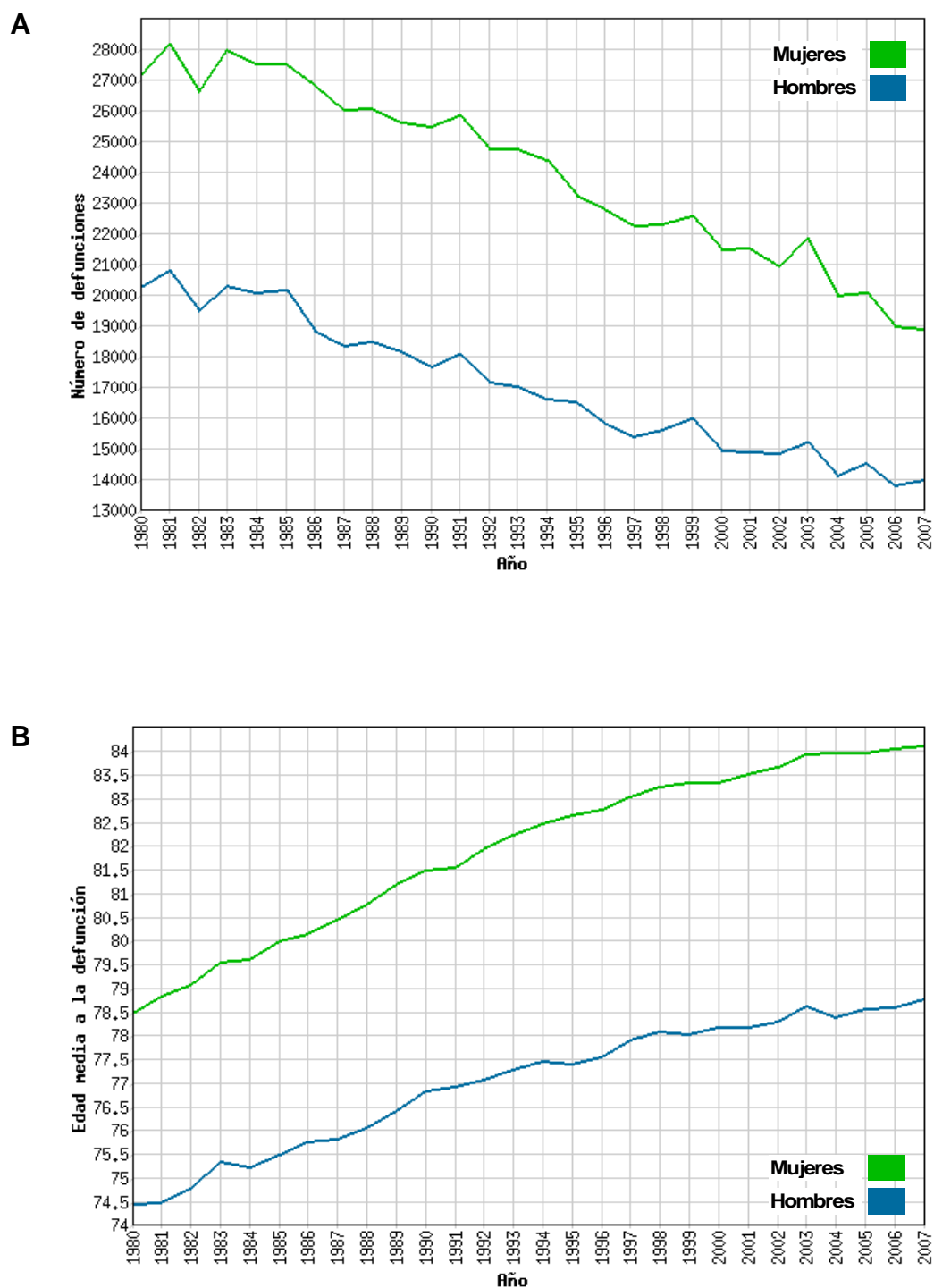
	Total	Varones	Mujeres
<b>Total enfermedades</b>	<b>386.324</b>	<b>199.647</b>	<b>186.677</b>
Enfermedades isquémicas del corazón*	35.888	20.369	15.519
Enfermedades cerebrovasculares	31.714	13.402	18.312
Insuficiencia cardíaca	20.211	6.949	13.262
Cáncer de bronquios y pulmón	20.195	17.146	3.049
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	14.857	11.134	3.723
Demencia	11.973	3.812	8.161
Cáncer de colon	10.602	5.973	4.629
Enfermedad de Alzheimer	10.349	3.144	7.205
Diabetes mellitus	10.081	4.167	5.914
Neumonía	9.165	4.838	4.327
Enfermedad hipertensiva	7.647	2.551	5.096
Insuficiencia renal	6.621	3.237	3.384
Cáncer de mama	6.121	70	6.051
Cáncer de estómago	5.624	3.431	2.193
Cáncer de próstata	5.464	5.464	---

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE). Año 2008.

(Causas con peso relativo superior a 1,4%).

\*Infarto agudo de miocardio y otras enfermedades isquémicas del corazón.

**Figura 1:** Mortalidad y edad media de defunción por ECV en España entre los años 1980 y 2007



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

A: Número de defunciones. B: Edad media de defunción. ECV: Enfermedad cerebrovascular.



### 1.1.2. El problema del ictus

Pero hemos de considerar también, como decíamos al inicio, la sobrecarga social, sanitaria y económica que supone la ECV al ser la primera causa de incapacidad en adultos. Incapacidad debida a las secuelas que genera, y que diversos estudios han puesto de manifiesto. Así, en los meses posteriores al ictus, los pacientes presentan unos porcentajes de incapacidad que rondan el 20 al 48% según consideremos la incapacidad grave o grave moderada respectivamente<sup>18,19</sup>. Estas variaciones son, en parte, debidas a la edad de los pacientes<sup>20</sup> y también a los cuidados recibidos. Respecto a este punto, hemos de señalar cómo la incapacidad al año en pacientes atendidos en una unidad de ictus (UI) desciende hasta el 11,1% (dependencia total o grave)<sup>21</sup>. Atendiendo al gasto sanitario que ocasiona en España, se ha calculado un coste directo en el primer año de seguimiento de 5337,7 euros por paciente<sup>22</sup>, correspondiendo 2883,03-3269,51 euros a los gastos derivados del ingreso en una UI<sup>22,23</sup>. Considerando los costes sanitarios y sociales, se estima que el gasto derivado del primer año de la enfermedad asciende a 15268 euros<sup>24</sup>, aunque esta aproximación varía en función del método de análisis, el tiempo de observación, la selección de pacientes y la organización de los cuidados<sup>25,26</sup>.

## 1.2. Hiperglucemia en el infarto cerebral agudo

En los últimos años hay cada vez más evidencia sobre la influencia de la hiperglucemia en el pronóstico del ictus agudo, de tal manera que se está convirtiendo en un importante aspecto en el manejo de estos pacientes<sup>27,28</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia en urgencias es un hecho frecuente en el infarto cerebral (IC) agudo, llegando a afectar, dependiendo del umbral de glucemia empleado para el diagnóstico, desde el 20% a más del 50% de los pacientes<sup>29-31</sup>, observándose en todos los subtipos de ictus sin limitarse a aquellos más graves<sup>32</sup>.

Son varias las causas que pueden contribuir a la presencia de hiperglucemia en el ictus: diabetes mellitus (DM) conocida; DM no conocida o no diagnosticada previamente; hiperglucemia en relación con estrés; alteraciones

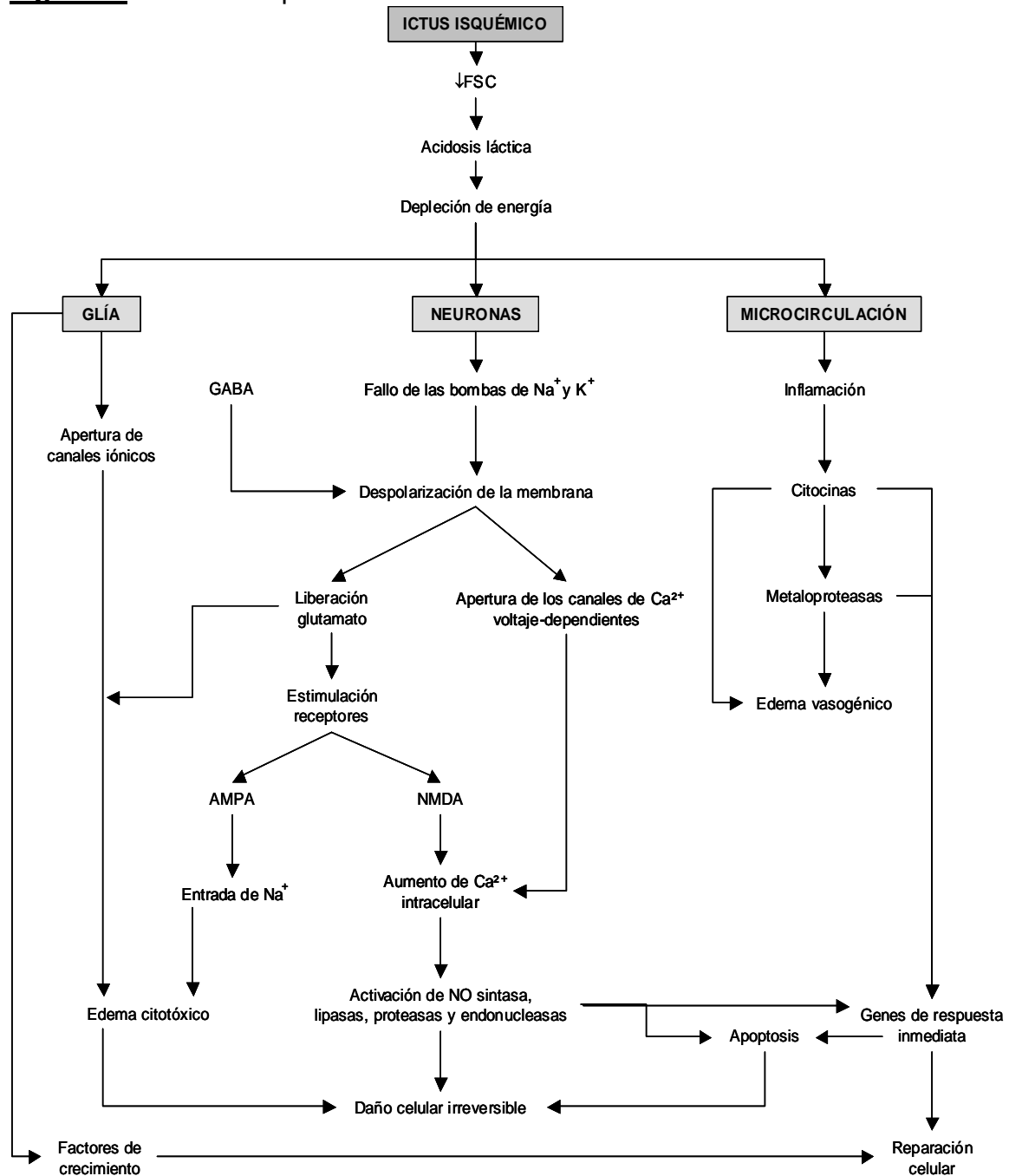
autonómicas, hormonales y metabólicas como consecuencia de la lesión tisular; activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal atribuible a un efecto directo de la isquemia cerebral sobre la hipófisis e irritación de los centros de regulación de la glucosa en el cerebro<sup>33</sup>.

### **1.2.1. Fisiopatología del infarto cerebral agudo**

Es preciso conocer la fisiopatología del IC agudo para comprender el efecto deletéreo de la hiperglucemia. Cuando se interrumpe el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en una determinada zona del parénquima, se puede producir la necrosis del tejido de manera casi inmediata como consecuencia de la isquemia, pero dependiendo de que la reducción de flujo no sobrepase un determinado umbral que implique la pérdida total de la síntesis energética y la homeostasis celular, la alteración será sólo funcional y potencialmente reversible durante un tiempo limitado si se aplican las medidas oportunas<sup>34-36</sup>. En condiciones fisiológicas el FSC es de 55 ml/100gr/min, asegurando una liberación continua de oxígeno y glucosa, sustratos necesarios para mantener los potenciales de membrana celular por un lado y la síntesis y liberación de neurotransmisores por otro. Cuando el FSC disminuye a valores de 10 a 15 ml/100gr/min, el daño neuronal puede ser irreversible si se prolonga más de 30 minutos, mientras que en las regiones que circundan esta zona, la reducción del flujo es menor (de 15 a 35 ml/100gr/min) y la evolución hacia la muerte neuronal irreversible no es tan rápida<sup>37</sup>. Esta zona hipoperfundida se denomina área de penumbra isquémica y se define como un área de tejido isquémico en la que el FSC residual es suficiente para mantener preservado el metabolismo energético, aunque no la función celular normal. La función eléctrica neuronal está abolida, si bien las neuronas se mantienen viables hasta que la producción de adenosín trifosfato (ATP) cae por debajo del 50% de los niveles normales<sup>38</sup>. La disfunción del área de penumbra es potencialmente reversible si se restablece el flujo cerebral normal pero es un tejido en riesgo, que progresará a necrosis según el grado de alteración producida por el déficit energético. El período de tiempo durante el cual persiste el área de penumbra representa una ventana potencial de oportunidad terapéutica que depende fundamentalmente de la gravedad de la isquemia, del FSC residual procedente de arterias colaterales, de factores sistémicos, tales como la glucemia, la tensión

arterial sistémica y la temperatura corporal<sup>39</sup> y de la vulnerabilidad selectiva del tejido neuronal afecto. De esta forma, las neuronas de la corteza cerebral, del hipocampo, del núcleo amigdalino y cerebelo son más sensibles a la isquemia y sufren cambios estructurales más precozmente, que las neuronas de otras localizaciones o que las células gliales<sup>40</sup>.

Desde que se inicia la isquemia hasta la muerte neuronal se desarrolla una cascada de reacciones químicas celulares que son responsables de la progresión del daño (figura 2)<sup>41</sup>. Cuando fracasa la producción energética, debido a la reducción del aporte de oxígeno y el metabolismo anaerobio de la glucosa, las fuentes de almacenamiento de ATP se ven rápidamente reducidas, lo que se traduce en un fallo de la membrana con pérdida del gradiente iónico, liberación de  $K^+$  y entrada de  $Na^+$  con agua que genera edema citotóxico. La despolarización de la membrana celular produce, además, la apertura de los canales de calcio voltaje dependientes, que inducen la entrada masiva de calcio al interior celular<sup>42</sup>. Todo ello tiene su máxima expresión en el núcleo del infarto, donde se produce la muerte celular de forma inmediata<sup>43,44</sup>. En el área de penumbra con energía residual, la despolarización produce la liberación de neurotransmisores, como glutamato y otros aminoácidos excitadores<sup>45,46</sup>. El glutamato estimula los receptores post-sinápticos, abriendo canales de calcio dependientes de receptor e incrementando la entrada de calcio. El aumento de la concentración de calcio intracelular activa una serie de enzimas (proteasas, endonucleasas, proteínquinasas, proteínfosfatasa, óxido nítrico sintetasa) y condiciona la expresión de varios genes de respuesta inmediata<sup>47</sup>. Se produce además un exceso de radicales libres de oxígeno que puede exceder la capacidad antioxidante de las neuronas, ocasionando alteraciones de algunos constituyentes celulares, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos<sup>48</sup>. La muerte neuronal en la zona de penumbra isquémica también es, en parte, el resultado de un proceso apoptótico. La lesión del ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de las endonucleasas o de los radicales libres de oxígeno, inicia un complejo mecanismo autodestructivo en el que se implica una alteración de la expresión génica<sup>49</sup>. Reducciones moderadas del ATP mitocondrial originan la liberación de caspasas, citocromo-c y de un factor de inducción de la apoptosis, que actúan como iniciadores de la muerte neuronal apoptótica<sup>50</sup>.

**Figura 2:** Cascada isquémica

Fuente: Ver referencia 41.

FSC, flujo sanguíneo cerebral; GABA, ácido gamma-aminobutírico; AMPA, ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; NMDA, N-metil-D-aspartato; NO, óxido nítrico.

### 1.2.2. Efecto deletéreo de la hiperglucemia en el infarto cerebral agudo

Los mecanismos implicados en el efecto deletéreo de la hiperglucemia en el IC no están suficientemente aclarados. No obstante, parece que entre ellos se encontraría la reducción de la perfusión en el área de penumbra<sup>51,52</sup>; cambios en

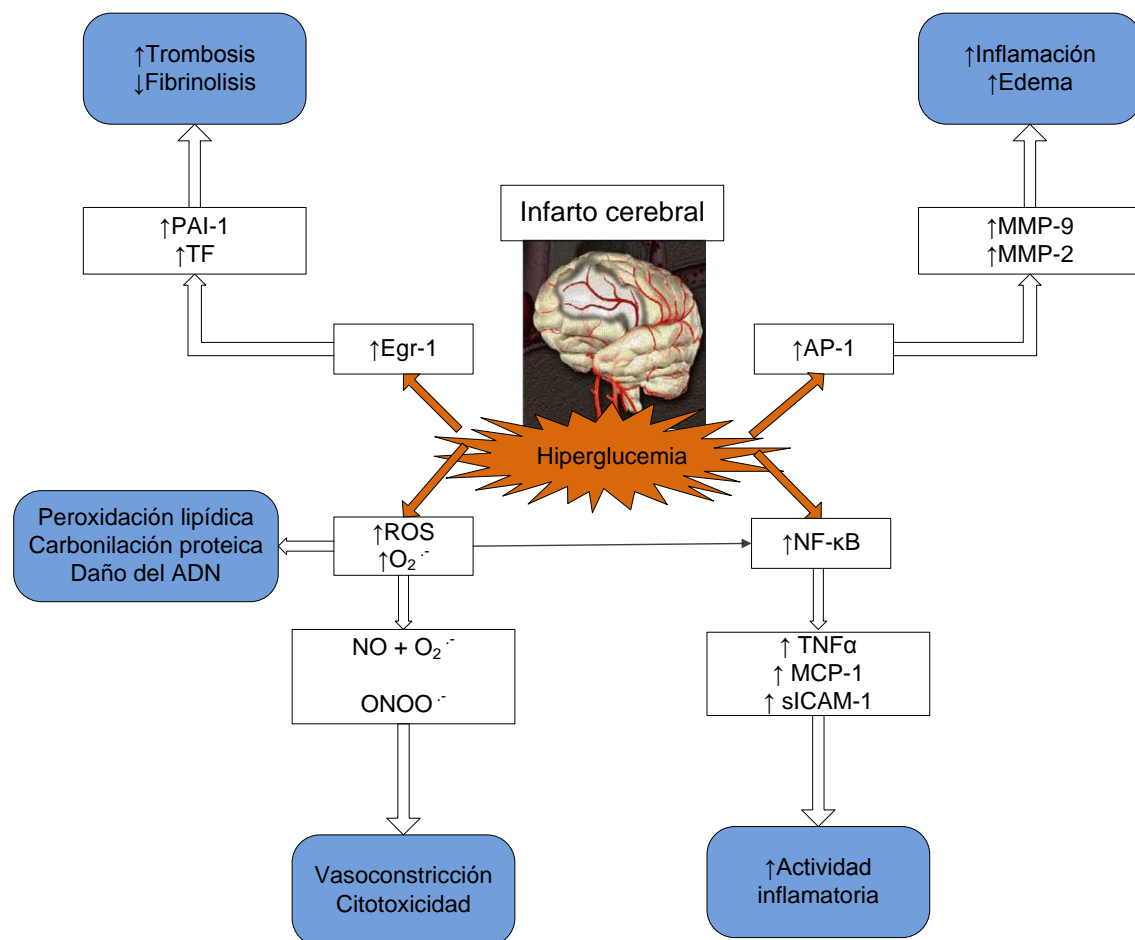
el metabolismo cerebral<sup>53</sup>; incremento de los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA)<sup>54</sup>; crecimiento del edema local<sup>55</sup>; y, más importante, el aumento del estrés oxidativo y la inflamación<sup>56,57</sup>. Además, estos mecanismos pueden estar relacionados entre sí (figura 3).

En estudios realizados en animales de experimentación, la inyección de glucosa intraperitoneal con el fin de producir hiperglucemia se asoció con una reducción en el flujo sanguíneo cerebral regional del 24%, mientras que la inyección de manitol intraperitoneal, a pesar de producir una elevación de la osmolaridad plasmática equivalente, provocó una reducción del flujo sanguíneo cerebral de sólo el 10% en comparación con los controles que recibieron suero salino<sup>51</sup>. Además se ha observado que, tras la oclusión de la arteria cerebral media, la hiperglucemia causa una reducción de la circulación sanguínea en las zonas marginales de la isquemia<sup>52</sup>. Esto se traduce en que, en condiciones de hiperglucemia, se favorece la conversión del área de penumbra en infarto. Este fenómeno es análogo al del defecto en el FSC que se ha observado en los pacientes diabéticos. Así, el aumento del FSC inducido por CO<sub>2</sub> se reduce en los diabéticos<sup>58</sup>. La vasodilatación inducida por CO<sub>2</sub> es mediada por óxido nítrico (NO), y en los diabéticos se sabe que hay una disminución en la producción del NO endotelial. Es más, las especies reactivas de oxígeno (ROS) inducidas por la glucosa pueden neutralizar el NO en la pared del vaso. Así, la reducción del FSC inducida por la hiperglucemia puede estar mediada por la neutralización del NO o la alteración de su producción.

Otro mecanismo posiblemente implicado en el daño cerebral inducido por la hiperglucemia es el relacionado con los cambios que se producen en el metabolismo cerebral. De esta forma, un estudio efectuado en gatos demostró que la hiperglucemia provocaba una reducción significativa de los fosfatos de alta energía, la presencia de ácido láctico elevado y lesiones mayores en el territorio de la arteria cerebral media ocluida<sup>59</sup>. El hipometabolismo del foco isquémico se considera que es más precoz y se extiende más al área de penumbra en los animales hiperglucémicos en comparación con los normoglucémicos<sup>53</sup>. En un estudio llevado a cabo en pacientes con IC en los que se evaluó el metabolismo cerebral mediante tomografía por emisión de positrones se demostró que aquellos con concentraciones de glucosa superiores a 6,7 mmol/l (120,6 mg/dl) presentaban mayor hipometabolismo<sup>60</sup>. Éste puede estar relacionado con la

acumulación de ácido láctico, consecuencia de la glicolisis anaerobia, que conduce a la disfunción mitocondrial en el tejido isquémico y que, situaciones de hiperglucemia, llevan a un mayor depósito de ácido láctico<sup>61</sup>. Pero no solo esto, la hiperglucemia también puede afectar directamente a la función mitocondrial en el área de penumbra causando una importante acidosis cerebral intracelular<sup>62</sup> y la acidosis cortical conduce a la incorporación del área de penumbra a la zona del infarto.

**Figura 3:** Hiperglucemia en el ictus agudo. Fisiopatología



Fuente: Ver referencia 33.

PAI-1, Activador de la proteína-1; TF, Factor tisular; Egr-1, Respuesta temprana de crecimiento-1; ROS, Especies reactivas de oxígeno;  $O_2^{\cdot-}$ , Anión superóxido; NO, Óxido nítrico;  $ONOO^{\cdot-}$ , Peroxinitrito; AP-1, Activador de la proteína-1; MMP-2, Metaloproteasa de matriz-2; MMP-9, Metaloproteasa de matriz-9; NF-κB, Factor nuclear- κB;  $TNF\alpha$ , Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; MCP-1, Proteína quimiotáctica de monocitos-1; sICAM-1, Molécula de adhesión intercelular-1.

Los aminoácidos excitadores, principalmente el glutamato, desempeñan un papel central en la muerte neuronal al activar receptores postsinápticos de glutamato, en particular, los receptores NMDA. Esta activación conduce a una entrada excesiva de calcio a través de los canales iónicos, a la lesión mitocondrial y a una eventual muerte celular. Se ha demostrado que el aumento de las concentraciones extracelulares de glutamato después de la isquemia cerebral es más pronunciado en animales hiperglucémicos que en aquellos normoglucémicos. La diferencia se observó en la región neocortical del cerebro y se correlacionó con mayor daño celular<sup>54</sup>. De esta forma la hiperglucemia, a través del incremento del glutamato, puede inducir la muerte neuronal mediada por calcio. Además, durante el período de reperfusión precoz, después de la isquemia cerebral focal, alarga la permanencia del calcio intracelular lo que se traduce en que se prolongue el daño durante más tiempo<sup>63</sup>.

La hiperglucemia está asociada con la inflamación y el estrés oxidativo. La sobrecarga oral de glucosa con 75 g induce un aumento en la producción de superóxido por leucocitos en un 140% sobre el basal, además de aumentar la expresión de p47phox, subunidad de la Nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADPH) oxidasa, una enzima que convierte el O<sub>2</sub> molecular a radical superóxido<sup>56</sup>. También se ha observado una inflamación global, como se refleja en un aumento del factor nuclear kappa B (NF-κB) y una disminución en la expresión del inhibidor kappa B (IκB)<sup>57</sup>. NF-κB es un factor de transcripción nuclear, que normalmente se encuentra inactivo en el citoplasma unido a IκB<sup>64</sup>. En respuesta a un estímulo inflamatorio, hay un aumento en la IκB-quinasa-α y IκB-quinasa-β, que fosforilan IκB y conduce a la ubiquitinación y degradación proteosomal de la misma. De la degradación de IκB resulta la liberación del NF-κB y el desplazamiento de éste desde el citoplasma al núcleo donde estimula la transcripción de citoquinas proinflamatorias<sup>64</sup>. La activación del NF-κB y la generación de superóxido han demostrado estar implicados en la lesión tisular tras la oclusión de la arteria cerebral media<sup>65-67</sup>. La activación del NF-κB conduce a una mayor producción de citocinas inflamatorias y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral (TNFα), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y la molécula de adhesión intercelular-1 (sICAM-1). Ésto atrae a los leucocitos a la zona isquémica. Los radicales superóxido pueden lesionar directamente la célula

a través de la peroxidación lipídica, la carbonilación proteica y el daño del ADN. También neutralizan el NO producido por el endotelio al convertirlo en peroxinitrito y el NO es fundamental en el mantenimiento del flujo sanguíneo hacia el tejido isquémico, gracias a la vasodilatación arterial que produce. La sobrecarga oral de glucosa también causa un aumento en otros dos factores de transcripción proinflamatorios: el activador de la proteína-1 (AP-1) y el factor de respuesta temprana de crecimiento-1 (Egr-1)<sup>68</sup>. El AP-1 regula la transcripción de las metaloproteasas de matriz (MMP), mientras que el Egr-1 modula la transcripción del factor tisular (TF). De esta forma se aumenta la expresión de MMP-2 y MMP-9, así como la del TF<sup>68</sup>. Además la MMP-9, que participa en el proceso de depresión propagada<sup>69</sup> que sucede tras el IC, desempeña un papel importante en el daño cerebral al incrementar el edema. La depresión propagada se caracteriza por la despolarización neuronal y glial, que es seguida 3 a 6 horas después, por un aumento en la expresión de la MMP-9 inicialmente en los vasos sanguíneos corticales, extendiéndose más tarde a las capas neuronales y finalmente, a la piamadre y aracnoides<sup>69</sup>. El aumento de la MMP-9 resulta en una reducción de la laminina, el antígeno de barrera endotelial, y la zónula occludens<sup>69</sup>. Estas tres proteínas son importantes en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica. La disminución en la concentración de éstas afecta a la integridad de la barrera hematoencefálica provocando un aumento en la permeabilidad de la misma lo que resulta en edema con la filtración de las proteínas plasmáticas y células inflamatorias. De hecho, los pacientes con ictus e hiperglucemia desarrollan mayor edema cerebral<sup>55</sup>. La glucosa, por aumento en el TF puede activar la vía extrínseca de la coagulación. El inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), un inhibidor de la fibrinólisis, se incrementa con la hiperglucemia. El aumento del TF y PAI-1 puede agravar la lesión isquémica cerebral promoviendo la coagulación en los capilares. Por lo tanto, la hiperglucemia puede aumentar el daño cerebral alterando la microcirculación y desorganizando los mecanismos inflamatorios y trombóticos/fibrinolíticos en el cerebro.

### **1.2.3. Hiperglucemia: evolución y pronóstico del infarto cerebral**

La hiperglucemia en urgencias se ha relacionado con mal pronóstico del IC<sup>70</sup>, independientemente de la edad, gravedad o subtipo de ictus<sup>71</sup>, y se asocia



con mayor estancia hospitalaria y gastos sanitarios<sup>72</sup>. Es más, como se ha señalado anteriormente, al actuar sobre la coagulación, la hiperglucemia puede contrarrestar el efecto beneficioso de la recanalización inducida por alteplasa intravenosa (rt-PA)<sup>73-76</sup>. Por otra parte, se ha atribuido un peor pronóstico en aquellos pacientes no diabéticos que presentan hiperglucemia de estrés<sup>30,77</sup>. Además la hiperglucemia, al afectar a la barrera hematoencefálica, contribuye al desarrollo del edema<sup>27</sup> y al riesgo de transformación hemorrágica del IC<sup>78</sup>, también se ha puesto de manifiesto que incrementa el volumen del infarto<sup>79</sup>.

Hasta ahora, la mayoría de los estudios previos se han centrado en la hiperglucemia de urgencias más que en el perfil de glucemia recogido prospectivamente. Sin embargo, la glucemia es una variable fisiológica dinámica que puede aumentar en situaciones de estrés y, consecuentemente, ejercer un efecto deletéreo sobre la evolución del ictus debido al mantenimiento de niveles elevados durante las primeras horas del mismo.

### **1.3. Diabetes mellitus. Factor de riesgo y pronóstico de ictus**

#### **1.3.1. Datos epidemiológicos**

La DM es otro de los problemas sanitarios más importantes en los países desarrollados por su elevada prevalencia y morbimortalidad. La prevalencia mundial estimada de DM, para todos los grupos etarios en el año 2000, era de 2,8% y se pronostica que se elevará hasta un 4,4% para el año 2030. Es decir, en el 2000, unos 171 millones de personas con 20 años o más sufrían DM, y es probable que esta cifra aumente hasta casi el doble en el 2030.

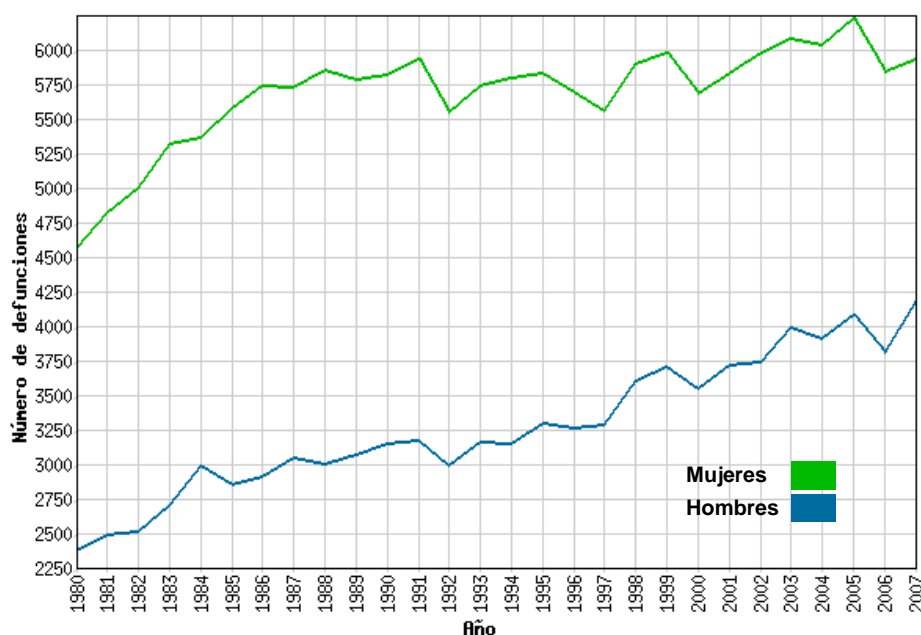
La incidencia anual europea de DM tipo 2 varía entre 1,2 y 4,1 casos/1000 habitantes según los estudios publicados<sup>80</sup>. La prevalencia de DM es mayor en hombres que en mujeres, pero, en números absolutos, hay más mujeres que hombres con diabetes<sup>81</sup>.

Respecto a la mortalidad atribuible a la DM existen discrepancias en torno a las cifras debido, en parte, a la fuente de información sobre la que se basa el cálculo. Así, si se realiza en base a los certificados de defunción probablemente

no se consideren todas las muertes debidas a la DM. No obstante se puede afirmar, por datos obtenidos en estudios de seguimiento y transversales, que la mortalidad en los adultos con diabetes es más alta que en los no diabéticos<sup>82</sup>. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que alrededor de 3,2 millones de muertes cada año son atribuibles a las complicaciones de la diabetes; seis muertes cada minuto<sup>83</sup>.

En España existen pocos estudios sobre la epidemiología de la DM, y estos señalan unas tasas de incidencia de 146-820 por 100000 habitantes/año para la DM tipo 2<sup>84,85</sup>; y de 10-17 nuevos casos anuales por 100000 habitantes para la DM tipo 1<sup>86</sup>. La prevalencia de DM varía entre el 3,19 y el 13,2%<sup>87-96</sup>, cifras procedentes de estudios realizados en su mayoría en población adulta, por lo que se puede inferir que son datos sobre la DM tipo 2. Existen menos estudios sobre la prevalencia de la DM tipo 1, encontrándose entre el 0,08 y el 0,2%<sup>86</sup>. Es la séptima causa de muerte en mujeres y la novena en hombres (tabla 1)<sup>15</sup>. En las últimas dos décadas la mortalidad en España por DM ha experimentado una tendencia creciente (figura 4)<sup>97</sup>.

**Figura 4:** Mortalidad por DM en España entre los años 1980 y 2007



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

DM: Diabetes mellitus.

Se estima que las complicaciones vasculares relacionadas con la DM (enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica) se incrementarán en los próximos 20 a 30 años<sup>98</sup>. La DM y sus complicaciones tienen importantes consecuencias económicas para los pacientes, sus familias, los sistemas de salud y los países. Los costes totales directos del cuidado médico de la DM se cifran en torno al 2,5-15% de los presupuestos anuales destinados al gasto sanitario, dependiendo del predominio local de la diabetes y de la sofisticación del tratamiento disponible<sup>83</sup>. En España<sup>99</sup> se cuantificaron los costes médicos directos en pacientes con DM (tipo 1 y 2) para 2002, obteniéndose que representaban entre el 6,3 y el 7,4% del gasto sanitario (2,4 a 2,67 billones de euros), lo que significa que el coste medio anual que genera una persona con diabetes se sitúa en torno a 1290-1476 euros.

### **1.3.2. Diabetes mellitus e ictus**

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la DM es uno de los principales factores de riesgo de los llamados modificables o potencialmente modificables para sufrir un IC<sup>100-104</sup>, siendo el riesgo de ictus atribuido a la DM de 18% en hombres y de 22% en mujeres<sup>105</sup>. Además, un estudio prospectivo realizado en mujeres entre 30 y 55 años puso de manifiesto que la presencia de DM tipo 1 incrementaba hasta seis veces el riesgo de IC y dos en el caso de la tipo 2<sup>106</sup>. También en personas más jóvenes se ha observado cómo el antecedente de DM aumenta el riesgo de ictus. Así, en un estudio realizado en una población entre los 18 a 44 años se demostró que el riesgo de ictus, entre los pacientes con diabetes, era hasta 23 veces superior en hombres de raza blanca y de 3 a 6 veces en mujeres de raza negra y blanca respectivamente<sup>107</sup>. Un estudio prospectivo realizado en pacientes con DM tipo 2 con 65 años o más señaló que la ECV fue la segunda causa de muerte después del cáncer<sup>108</sup>.

El antecedente de DM en pacientes con IC se encuentra presente en el 20% de los casos<sup>29</sup>. Se asocia con mayor frecuencia al IC que a la hemorragia cerebral (HC), con un riesgo relativo de padecer un IC de 2 a 4 entre los pacientes con DM<sup>102</sup>. Por contra, la incidencia de HC en pacientes con DM no parece que esté aumentada<sup>109</sup>. En un estudio epidemiológico de base poblacional la ratio de IC y HC era mayor en pacientes con DM que en la población general, con la

siguiente distribución por subtipos de ictus entre los pacientes con DM: el 88% presentaron un IC y el 8% una HC o una hemorragia subaracnoidea<sup>110</sup>. Atendiendo al subtipo etiológico de ictus isquémico, el infarto lacunar es el más frecuente en los pacientes con DM<sup>111</sup>. La DM y la hipertensión arterial (HTA) representan los factores de riesgo más importantes para padecer infartos lacunares<sup>112</sup>, siendo, además, la DM un factor de riesgo para desarrollar un síndrome motor puro<sup>113</sup>. La frecuencia del antecedente de DM en pacientes con infarto lacunar se sitúa en torno al 28-43%<sup>114</sup>. Sin embargo, en otros estudios la presencia de DM entre los pacientes con infarto lacunar fue similar a la de otros subtipos etiológicos de ictus<sup>115</sup>. Recientemente se ha demostrado que la presencia de DM es el determinante principal en pacientes hipertensos para tener IC silentes<sup>116</sup>.

Por otra parte, la DM no sólo sería un factor de riesgo de ictus, sino que además podría influir en la gravedad y evolución del propio IC ya que se ha relacionado con una peor evolución de los pacientes, con peor estado funcional al alta y mayor mortalidad<sup>117-119</sup>, aunque hay discrepancias al respecto<sup>120-122</sup>. Pero, no sólo incrementaría la muerte relacionada con el ictus sino que también aumenta hasta tres veces el riesgo de demencia vascular<sup>123</sup>.

Con respecto al papel de la DM como factor de riesgo independiente para la recurrencia del ictus los datos son más escasos si bien existen evidencias al respecto<sup>124-126</sup> pudiéndosele atribuir a la diabetes un 9,9% de los ictus recurrentes<sup>125</sup>.

Por último, se estima que la DM explica cerca del 15% de los costes totales derivados del manejo de la ECV siendo un 94% de este gasto potencialmente evitable<sup>127</sup>.

### **1.3.3. Diabetes mellitus, hiperglucemia e ictus**

Se estima que el 24% de las personas que tienen diabetes en Estados Unidos lo desconocen<sup>128</sup> y, por tanto, muchos de los pacientes hospitalizados con hiperglucemia considerada de estrés podrían tener una diabetes o pre-diabetes subyacente<sup>129-135</sup>. Los resultados de un estudio realizado entre pacientes hospitalizados mostraron que el 60% de pacientes que presentaban hiperglucemia en el ingreso tenían diabetes confirmada en 1 año<sup>135</sup>. Los criterios

de diagnóstico y clasificación de DM propuestos por la Asociación Americana de Diabetes recomiendan el uso de glucemia en ayunas con o sin una determinación en las dos horas siguientes a una sobrecarga oral de 75 g de glucosa, asumiendo que el test se realiza en un paciente clínicamente estable<sup>136-138</sup>. Sin embargo, en la fase aguda del ictus es difícil la interpretación de la glucemia basal en ayunas, ya que puede estar interferida por la propia hiperglucemia de estrés, además la realización de un test de sobrecarga oral de glucosa podría no ser factible en esta fase, e incluso, estar contraindicado. Algunos estudios han evaluado la hemoglobina glicosilada (HbA1c) con el objetivo de detectar DM no conocida, cuya prevalencia en los pacientes con ictus agudo se ha estimado en el 6-42%<sup>77,139-142</sup>, de modo que cuando se determina la HbA1c, la hiperglucemia de estrés verdadera sólo aparece en el 5,6% de los pacientes<sup>77</sup>. Por ello, para evaluar la existencia de DM no conocida en pacientes con ictus agudo se ha propuesto la utilización conjunta del valor de glucemia plasmática en urgencias  $\geq 110$  mg/dl (6,1 mmol/l) y de la hemoglobina glicosilada  $\geq 6,2\%$ , al haber demostrado ser buenos indicadores de la presencia de DM tras el ictus, con un valor predictivo positivo de 80% y negativo del 96%<sup>133</sup>.

---

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La glucemia es una variable fisiológica dinámica que puede aumentar en situaciones de estrés, como es el IC, y ejercer, a través de diferentes mecanismos, un efecto deletéreo sobre la evolución del mismo. Además, este efecto nocivo podría incrementarse si se mantienen niveles elevados de glucemia durante la fase aguda del ictus.

Planteamos que existiría un umbral en los niveles de glucemia capilar en las primeras horas tras el IC a partir del cual se condicionaría una peor evolución de los pacientes. En este sentido, la identificación de un umbral de glucemia capilar en las primeras 48 h desde el inicio del IC a partir del cual se asocie una peor evolución tendría un mayor valor pronóstico que la determinación aislada de la glucemia en urgencias. La superación de este umbral de glucemia capilar podría influir asimismo en el desarrollo de deterioro neurológico precoz (DNP) y en el volumen del IC. Además, podría ocurrir que la persistencia de la hiperglucemia por encima del mismo podría asociarse con peor pronóstico.

Por otra parte, es posible que entre el grupo de pacientes que desarrollan hiperglucemia en la fase aguda del IC se encuentren pacientes con DM no conocida, lo que podría influir en el pronóstico.

Los objetivos del estudio son:

Objetivo principal:

1. Identificar, a partir del registro de la glucemia capilar durante las primeras 48 horas tras el inicio del IC, el umbral de glucemia a partir del cual se asocia una peor evolución.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar si el nivel de glucemia capilar superior al umbral identificado influye sobre el desarrollo de DNP y el volumen del IC.
2. Evaluar el impacto de la persistencia o no de la elevación de los niveles de glucemia capilar por encima del umbral hallado como pronóstico sobre la evolución del IC agudo.
3. Investigar la influencia de la existencia de DM, conocida o no, en pacientes con IC sobre la evolución del mismo.



---

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Diseño del estudio

El estudio GLIA (Glucemia en el Ictus Agudo) es un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional promovido por el Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Se ha realizado en 7 hospitales universitarios, todos ellos con UI agudo en el Servicio de Neurología durante un período de dos años.

Se incluyeron pacientes consecutivos con IC agudo de menos de 24 h de evolución. Los criterios de exclusión fueron: Ataque isquémico transitorio (AIT), coma al ingreso, dependencia funcional previa con una escala de Rankin modificada  $>2$  (ERm), enfermedad concomitante grave con esperanza de vida inferior a 3 meses.

Todos los pacientes fueron atendidos siguiendo las recomendaciones nacionales <sup>143,144</sup> e internacionales de tratamiento del ictus agudo vigentes durante el desarrollo del estudio <sup>145,146</sup>. Durante las primeras 24 horas los pacientes se mantuvieron en dieta absoluta y se administró sueroterapia con suero salino al 0,9%, evitando la administración de sueros glucosados. Después de las 24 horas iniciales, se comenzó la alimentación de los pacientes. Aquellos con buen nivel de consciencia y sin disfagia fueron alimentados por vía oral, en caso contrario, se inició nutrición enteral mediante la colocación de sonda nasogástrica y con dieta adaptada a la situación y comorbilidad del paciente. Ya que se trataba de un estudio observacional, la administración de tratamiento corrector de hiperglucemia (insulina o antidiabéticos orales) se dejó a criterio del médico responsable del paciente.

Los datos de los pacientes incluidos fueron recogidos en una base informática (Microsoft Access para Windows, 1997) diseñada específicamente para este estudio en la que se han incluido las siguientes variables: características demográficas (edad y sexo); factores de riesgo vascular; tiempo de evolución del ictus; clasificación clínica-topográfica y subtipo etiológico de IC; gravedad del IC evaluada mediante la escala Neurológica Canadiense (EC); glucemia capilar, tensión arterial, temperatura corporal axilar y saturación de oxígeno en diferentes momentos; resultados de la tomografía computarizada (TC) craneal; HbA1c; estancia hospitalaria; mortalidad; evaluación del estado funcional a los tres meses postictus ( $\pm 15$  días) mediante la ERM. A continuación se especifican los criterios utilizados en cada uno de estos apartados:

- **Características demográficas**, edad y sexo.
- **Factores de riesgo vascular** presentes antes del ictus, considerando tanto los modificables como los potencialmente modificables utilizando las siguientes definiciones de cada uno de ellos:
  - o HTA: definida como la existencia de un diagnóstico previo de HTA, tratamiento regular con fármacos antihipertensivos, o la existencia de dos o mas registros superiores a 140 mmHg de tensión arterial sistólica o 90 mmHg de tensión arterial diastólica previos al IC.
  - o DM: diagnóstico previo o tratamiento con fármacos para el control de la glucemia.
  - o Hipercolesterolemia: diagnóstico previo o tratamiento con fármacos hipolipemiantes.
  - o Cardiopatía, definida como la existencia de:
    - Enfermedad coronaria*: Historia previa de angina típica y/o de infarto de miocardio o signos electrocardiográficos de tipo isquémico.
    - Fibrilación auricular (FA)*: Antecedentes o evidencia en el momento de la admisión de una actividad auricular desordenada sin ondas P bien definidas en el electrocardiograma (ECG). En aquellos pacientes en los que el ECG inicial presentaba un ritmo sinusal y posteriores evidencian la presencia de fibrilación auricular, no se ha considerado ésta en el apartado de factor de riesgo previo.
    - Valvulopatía*: Diagnóstico de estenosis mitral o portador de una prótesis valvular (prótesis aórtica o mitral).

-*Insuficiencia cardíaca*: Diagnóstico médico previo.

- Enfermedad arterial periférica: Historia de claudicación intermitente, isquemia arterial o tratamiento quirúrgico de amputación, revascularización o angioplastia en miembros inferiores debido a enfermedad aterosclerosa.
- Historia previa de enfermedad cerebrovascular, considerada en tres categorías <sup>147</sup>:
  - AIT previo*: antecedentes de episodios de disfunción encefálica focal y temporal (transitoria) de origen vascular, con signos y síntomas de instauración aguda o brusca (en menos de 5 minutos), de duración variable y que se recuperan completamente en <24 h.
  - IC previo*: antecedentes de episodios de disfunción encefálica focal y de origen vascular, con signos y síntomas de instauración aguda o brusca (en menos de 5 minutos), de duración variable aunque mayor de 24 horas.
  - HC previa*: antecedentes de síntomas neurológicos de inicio ictal con evidencia de sangrado intracerebral en las pruebas de neuroimagen realizadas.
- Nefropatía, diagnóstico previo de insuficiencia renal o nefropatía hipertensiva o diabética.
- Consumo de tabaco, se consideraron tres categorías: fumador, ex fumador ( si no había fumado en el último año) y no fumador.
- **Tiempo de evolución del ictus**: tiempo transcurrido, en horas, desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a urgencias. En los ictus del despertar se consideró como hora de inicio la última hora en la que fue visto asintomático <sup>148,149</sup>.
- **Clasificación clínica-topográfica del IC**, de acuerdo a la clasificación Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) <sup>150</sup>:
  - TACI (Total anterior circulation infarct): Infarto completo de la circulación cerebral anterior. El déficit neurológico cumple los tres criterios siguientes:
    - Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia o alteraciones visuales).
    - Déficit motor y/o sensitivo que afecta al menos dos de las tres áreas siguientes: cara, extremidades superiores e inferiores.

- Hemianopsia homónima.
- PACI (Partial anterior circulation infarct): Infarto parcial de la circulación cerebral anterior. Cuando se cumplen alguno de los criterios siguientes:
  - Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia o alteraciones visuales).
  - Dos de los tres criterios del TACI.
  - Déficit motor y/o sensitivo más restringido que el clasificado como infarto lacunar (déficit limitado a una sola extremidad).
- LACI (Lacunar infarct): Infarto lacunar. Si no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios (excluyéndose casos con afectación de una sola extremidad):
  - Síndrome motor puro que afecte al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores).
  - Síndrome sensitivo puro que afecte al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores).
  - Síndrome sensitivo-motor que afecta al menos dos de las tres partes del cuerpo (cara, extremidades superiores e inferiores).
  - Hemiparesia-ataxia ipsilateral.
  - Disartria mano torpe.
  - Movimientos anormales focales y agudos.
- POCI (Posterior circulation infarct): Infarto de la circulación cerebral posterior. Se cumple alguno de los criterios siguientes:
  - Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral.
  - Déficit motor y/o sensitivo bilateral.
  - Enfermedad oculomotora.
  - Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales (hemiparesia-ataxia).
  - Hemianopsia homónima aislada.
- **Subtipo etiológico de infarto cerebral**, siguiendo los criterios del GEECV de la SEN <sup>147</sup> se clasifican en:
  - Infarto aterotrombótico: Aterosclerosis de arteria grande. Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o

subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los siguientes criterios:

-*Aterosclerosis con estenosis*: estenosis mayor o igual al 50% del diametro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.

-*Aterosclerosis sin estenosis*: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad >50 años, HTA, DM, tabaquismo o hipercolesterolemia.

- *Infarto lacunar*: Infarto de pequeño tamaño (<1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar en un paciente con antecedente personal de HTA u otros factores de riesgo cerebrovascular, en ausencia de otra etiología.
  - *Infarto cardioembólico*: Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio (<3 meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o discinesia.
  - *Infarto de causa inhabitual*: Suele estar ocasionado por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, etc) o por una enfermedad sistémica (infección, neoplasia, etc).
  - *Infarto de etiología indeterminada*: Por coexistencia de dos o más etiologías potenciales, por causa desconocida tras una búsqueda exhaustiva o por estudio incompleto.
- **Gravedad del ictus**, evaluada mediante la EC en el momento de la llegada del paciente al servicio de urgencias, a su ingreso en la Unidad de Ictus y 3 veces al día durante los primeros dos días. La EC (tabla 2) evalúa el nivel de

consciencia; la orientación; el lenguaje y la presencia de déficit motor en cara, brazos, manos y piernas, con una puntuación total que varía entre 1.5 (déficit máximo) a 10 (ausencia de déficit) <sup>151,152</sup>.

**Tabla 2:** Escala Neurológica Canadiense

<b>A) Funciones cerebrales superiores</b>	
<b>Nivel de consciencia</b>	
Alerta	3
Obnubilación	1,5
<b>Orientación</b>	
Orientado	1
Desorientado o no aplicable	0
<b>Lenguaje</b>	
Normal (aplicar B1)	1
Déficit de expresión (aplicar B1)	0,5
Déficit de comprensión (aplicar B2)	0
<b>B1) Funciones motoras (sin defecto en la comprensión del lenguaje)</b>	
<b>Afectación de la cara</b>	
Ninguna	0,5
Presente	0
<b>Afectación proximal del brazo</b>	
Ninguna	1,5
Leve	1
Significativa	0,5
Completa	0
<b>Afectación distal del brazo</b>	
Ninguna	1,5
Leve	1
Significativa	0,5
Completa	0
<b>Afectación de la pierna</b>	
Ninguna	1,5
Leve	1
Significativa	0,5
Completa	0
<b>B2) Funciones motoras (con defecto en la comprensión del lenguaje)</b>	
<b>Afectación de la cara</b>	
Ninguna	0,5
Presente	0
<b>Afectación del brazo</b>	
Ninguna	1,5
Presente	0
<b>Afectación de la pierna</b>	
Ninguna	1,5
Presente	0
<b>Puntuación total: (Puntuación máxima 10)</b>	

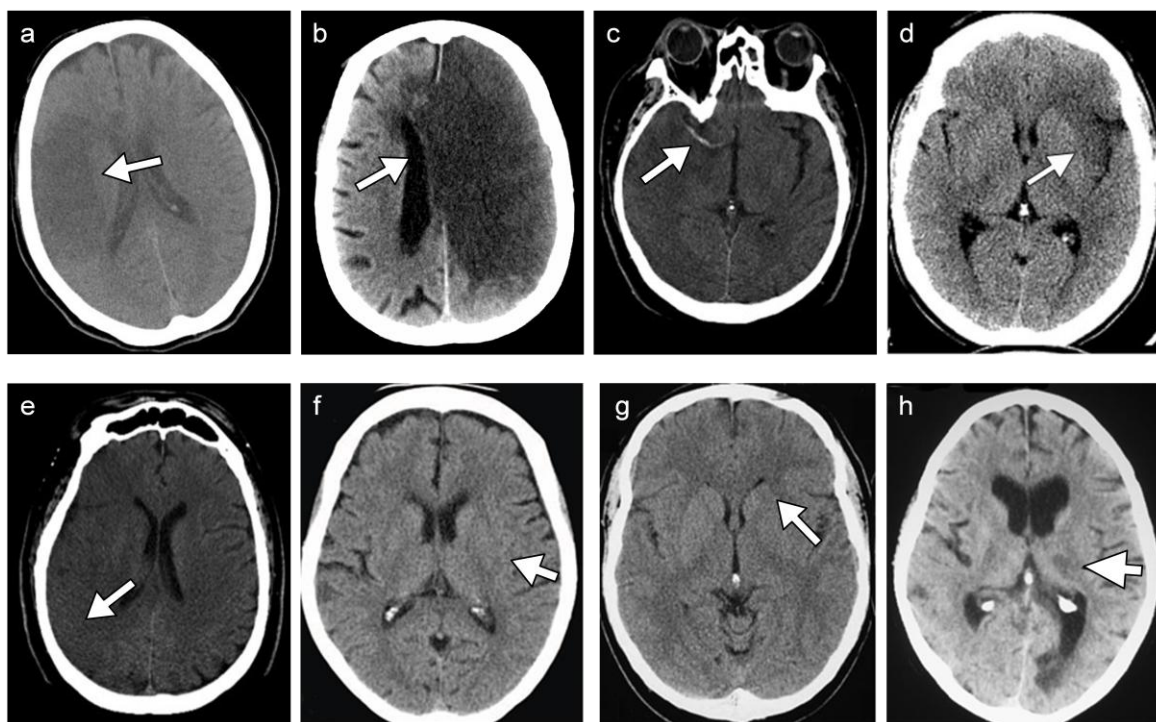
Se ha dicotomizado la EC de la siguiente manera:  $EC \leq 6$ , para los ictus moderados-graves y  $EC \geq 6,5$  para los ictus leves <sup>153-156</sup>.

- **DNP:** descenso en la puntuación en la EC de 1 o más puntos en las primeras 48 h tras el ingreso <sup>157-160</sup>.
- **Glucemia capilar (mg/dl):** evaluada mediante glucómetro a la llegada del paciente a urgencias, a su ingreso en neurología y cada 8 horas durante las primeras 48 h. Para el análisis de la glucemia capilar se han considerado dos variables, la **glucemia capilar en urgencias** y la **glucemia capilar máxima en las primeras 48 horas**, siendo ésta el valor máximo alcanzado para cada paciente en ese período y que incluye también la determinación de urgencias. También se ha analizado la “**hiperglucemia persistente**”, considerándose como tal la presencia de dos o más determinaciones en las primeras 48 horas iguales o superiores al umbral de glucemia capilar máxima que se obtenga en el análisis del objetivo principal <sup>161,162</sup>.
- **Tensión arterial (mm Hg):** tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD). Evaluada a la llegada del paciente a urgencias, a su ingreso en neurología y cada 8 horas durante las primeras 48 h.
- **Temperatura corporal axilar (°C):** Evaluada a la llegada del paciente a urgencias, a su ingreso en neurología y cada 8 horas durante las primeras 48 h.
- **Saturación de oxígeno en sangre** mediante pulsioxímetro tanto a la llegada del paciente a urgencias como a su ingreso en la UI (neurología) y posteriormente a criterio del médico responsable del paciente si sospecha hipoxemia.
- **TC craneal, signos precoces de infarto cerebral:** A todos los pacientes se les realizó una TC cerebral a su llegada a urgencias. Se analizó la presencia de signos precoces <sup>163-166</sup> de IC en la primera TC craneal, considerando <sup>167-170</sup>:
  - Hipodensidad focal (figura 5 a).
  - Efecto masa (figura 5 b).
  - Hiperdensidad de la arteria cerebral media (ACM) (figura 5 c).
  - Pérdida del contorno insular (figura 5 d).
  - Borramiento de cortex (figura 5 e).
  - Borramiento del núcleo lenticular (figura 5 f).
  - Borramiento del núcleo caudado (figura 5 g).



Borramiento del tálamo (figura 5 h).

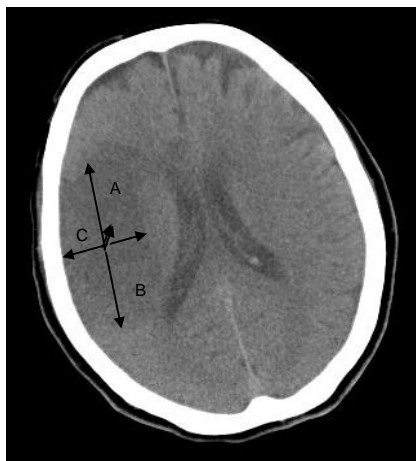
**Figura 5:** Signos precoces de IC



IC, infarto cerebral.

- **Volumen del infarto cerebral:** en los pacientes a los que se realizó una segunda TC craneal se calculó el volumen del IC de acuerdo con la fórmula  $0.5 \times A \times B \times C$  (donde  $A$  y  $B$  son los diámetros mayores perpendiculares y  $C$  es el grosor de los cortes) <sup>158,171</sup>. El resultado se expresa en centímetros cúbicos (figura 6).

**Figura 6:** Cálculo del volumen del infarto cerebral



$A$  y  $B$  son los diámetros mayores perpendiculares y  $C$  es el grosor de los cortes.

- **DM no conocida:** Para identificar en la fase aguda del IC qué pacientes presentan una DM no conocida y diferenciar a los pacientes que en el ingreso presentan hiperglucemia de estrés se utilizó como criterio la combinación de glucemia capilar en urgencias  $\geq 110$  mg/dl y HbA1c  $\geq 6,2$  % <sup>133,135,172,173</sup>.
- **Estancia hospitalaria:** Se ha considerado la estancia en el servicio de neurología expresada en días.
- **Mortalidad:** Se registró la mortalidad en los primeros tres meses ( $\pm 15$  días) después del ictus así como los días desde el IC hasta que se produce el fallecimiento.
- **Estado funcional a los tres meses:** se evaluó mediante la Escala de Rankin Modificada. Ésta se define en 7 categorías (tabla 3) <sup>174</sup>.

**Tabla 3:** Escala de Rankin modificada

0.-Sin síntomas.
1.-Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.-Incapacidad leve. Incapaz de realizar alguna de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.-Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma.
4.-Incapacidad moderadamente grave. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente, aunque sin necesidad de atención continua.
5.-Incapacidad grave. Totalmente dependiente, necesitando asistencia permanente.
6.-Muerte.

Se ha elegido la ERm por ser una escala de valoración global del paciente con ictus, de sencilla aplicación y ampliamente utilizada. Se basa en la habilidad de los pacientes para realizar actividades ya aprendidas y la necesidad de ayuda para realizarlas. En los estudios de ictus se ha utilizado la dicotomización de la ERm para evaluar la recuperación funcional (ERm  $\leq 2$ , buena evolución / independencia funcional; ERm  $>2$ , mala evolución / muerte o dependencia) <sup>74,175</sup>. En los últimos años, con el objetivo de mejorar la

potencia estadística para la detección de diferencias clínicamente significativas, se está empleando el análisis de la distribución de las puntuaciones de la ERm en vez de la dicotomización <sup>176</sup>. Para el objetivo de nuestro estudio se ha establecido como variable principal el mal pronóstico, definido como ERm>2 a los 3 meses, pero también se analizan las diferencias en la distribución de puntuaciones en la ERm considerando los niveles de glucemia capilar.

Se estableció un cronograma que incluyera todos estos datos garantizando la recogida ordenada de los mismos, tal como aparece en la tabla 4.

**Tabla 4:** Cronograma del estudio

	Urgencias	Neurología	8 h	16h	24h	32h	40h	48h	3 meses +/- 15 días
DATOS DEMOGRÁFICOS									
Historia médica	X	X							
Criterios de inclusión	X								
Criterios de exclusión	X								
EXPLORACIONES Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS									
Exploración neurológica	X	X			X			X	X
EC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ERm									X
Glucemia capilar	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tensión Arterial	X	X	X	X	X	X	X	X	
Temperatura	X	X	X	X	X	X	X	X	
Saturación de oxígeno	X	Si hipoxemia							
HbA1c		X							
TC craneal	X								
Signos precoces de IC	X								
Tamaño lesional		2º TC							
TRATAMIENTO CORRECTOR DE LA HIPERGLUCEMIA									
	X	X	X	X	X	X	X	X	

EC, escala Neurológica Canadiense; ERm, escala de Rankin modificada; HbA1c, hemoglobina glicosilada; TC, tomografía computarizada; IC, infarto cerebral.

### 3.2. Cálculo del tamaño muestral

Se realizó un cálculo muestral con el programa informático “nQueryAdvisor 2.0” considerando esperable una proporción similar de pacientes por encima y por debajo del punto de corte de ERm ≤ 2, por lo que una muestra de 400 pacientes

permitiría unos intervalos de confianza para sensibilidad y especificidad de amplitud inferior al 14%.

### 3.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 12.0 (SPSS Inc.), SAS Enterprise Guide 3.0 y el R development Core Team (version R.2.2.0, 2005) con paquete de software rpart. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (IQR: percentil 25-75) según sea la distribución de los datos. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Las proporciones entre grupos se compararon mediante el test  $\chi^2$ .

El papel de los niveles de glucemia capilar en el pronóstico del ictus se analizó en diferentes pasos:

1. Se aplicó análisis de curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) para evaluar el valor predictivo mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC), y se identificó el punto de corte de la glucemia capilar en urgencias y el de la glucemia capilar máxima en las primeras 48 h que mejor distinguía la evolución favorable o desfavorable, considerando el punto en que la suma de especificidad y sensibilidad es máximo, lo que da el mismo peso a los falsos positivos y a los falsos negativos.
2. Se construyeron modelos de regresión logística multivariante por pasos para ajustar el efecto de los puntos de corte identificados de glucemia capilar en urgencias y de glucemia capilar máxima en las primeras 48h sobre la variable principal (ERm>2) por otros factores que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante. Las variables continuas que no siguieron una distribución normal fueron categorizadas e incluidas en los modelos de regresión logística de la siguiente manera: temperatura corporal al ingreso  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$  y EC al ingreso  $\leq 6$ . El volumen del infarto se categorizó usando como punto de corte el valor que correspondía a la mediana. Para la glucemia capilar en urgencias y la glucemia capilar

máxima en las primeras 48h se utilizaron los puntos de corte identificados en el análisis de las curvas ROC.

3. Posteriormente el valor predictivo de los modelos de regresión logística se evaluó mediante el área bajo la curva en un nuevo análisis de curvas ROC.
4. Como análisis secundario de sensibilidad de los resultados aportados por la regresión logística se construyó un árbol exploratorio de clasificación con los factores predictores independientes de mala evolución.
5. El tiempo de supervivencia se estimó mediante curvas Kaplan-Meier y su significación estadística fue evaluada con un log-rank test. Los riesgos (Hazard Ratio, HR) y los intervalos de confianza 95% se calcularon mediante un modelo de Cox.
6. Se realizó una regresión lineal multivariante por pasos para ajustar el efecto de los puntos de corte identificados de glucemia capilar en urgencias y de glucemia capilar máxima en las primeras 48h sobre la variable volumen del IC por otros factores que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante.
7. Se realizaron modelos mixtos de regresión para estudiar la evolución de la glucosa durante las primeras 48 h (desde la urgencia a las 48 h de ingreso) entre los grupos:
  - a. No DM / Historia previa de DM.
  - b. DNP / no DNP.
  - c. No DM / DM conocida / DM no conocida.

Se evaluó el efecto del grupo ajustando por el tiempo, que fue incluido como una covarianza de efectos repetidos. Un efecto de interacción significativo indicaba que los efectos de los grupos eran diferentes. Se ajustó una estructura de covarianza autorregresiva.

Para todas las pruebas estadísticas se han considerado valores significativos aquellos cuya p fue  $<0,05$ .

---

## 4. RESULTADOS

## RESULTADOS

Se expondrán en el siguiente orden: Se analiza, en primer lugar, las características de la muestra y, a continuación, se presentan los resultados considerando los objetivos del estudio de forma separada:

Objetivo principal:

-Identificación, a partir del registro de la glucemia capilar durante las primeras 48 horas tras el inicio del IC, del umbral de glucemia a partir del cual se asocia una peor evolución.

Objetivos secundarios:

-Estudiar si el nivel de glucemia capilar superior al umbral identificado influye sobre el desarrollo de DNP y el volumen del IC.

-Evaluación del impacto de la persistencia o no de la elevación de los niveles de glucemia capilar por encima del umbral hallado como pronóstico sobre la evolución del IC agudo.

-Investigación de la influencia de la existencia de DM, conocida o no, en pacientes con IC sobre la evolución del mismo.

### 4.1. Características de la muestra

#### 4.1.1. Tamaño muestral

Fueron incluidos un total de 476 pacientes atendidos con IC agudo que cumplieron los criterios de inclusión. No se disponen de datos sobre los pacientes atendidos que no cumplieron los criterios de inclusión o no dieron su consentimiento para participar. El número y porcentaje de pacientes incluidos en cada hospital queda reflejado en la tabla 5.

**Tabla 5:** Pacientes incluidos en los hospitales participantes

	n (%)
Hospital Clínico Universitario (Santiago de Compostela)	174 (36,6)
Hospital Universitario La Paz (Madrid)	163 (34,2)
Hospital Josep Trueta (Gerona)	63 (13,2)
Hospital Universitario de La Princesa (Madrid)	24 (5)
Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)	19 (4)
Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid)	18 (3,8)
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)	15 (3,2)
	476

#### 4.1.2. Características demográficas y factores de riesgo vascular

La edad media de los pacientes fue de 70,78 años (desviación estándar,  $\pm 10,5$ ), con un 49,2% de varones (tabla 6).

**Tabla 6:** Características demográficas y factores de riesgo vascular

Número de pacientes	476
Edad, años, ( $\bar{X} \pm DE$ )	70,78 $\pm$ 10,5
Sexo masculino, n (%)	234 (49,16)
Antecedentes personales, n (%)	
HTA	258 (54,2)
DM	118 (25)
Hipercolesterolemia	128 (26,9)
Cardiopatía	192 (40,3)
Enfermedad arterial periférica	42 (8,8)
Historia previa de ECV	
AIT o IC	62 (13)
HC	10 (2,1)
Nefropatía	21 (4,4)
Consumo de tabaco	150 (31,5)

$\bar{X}$ , media; DE, desviación estándar; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; ECV, enfermedad cerebrovascular; AIT, ataque isquémico transitorio; IC, infarto cerebral; HC, hemorragia cerebral



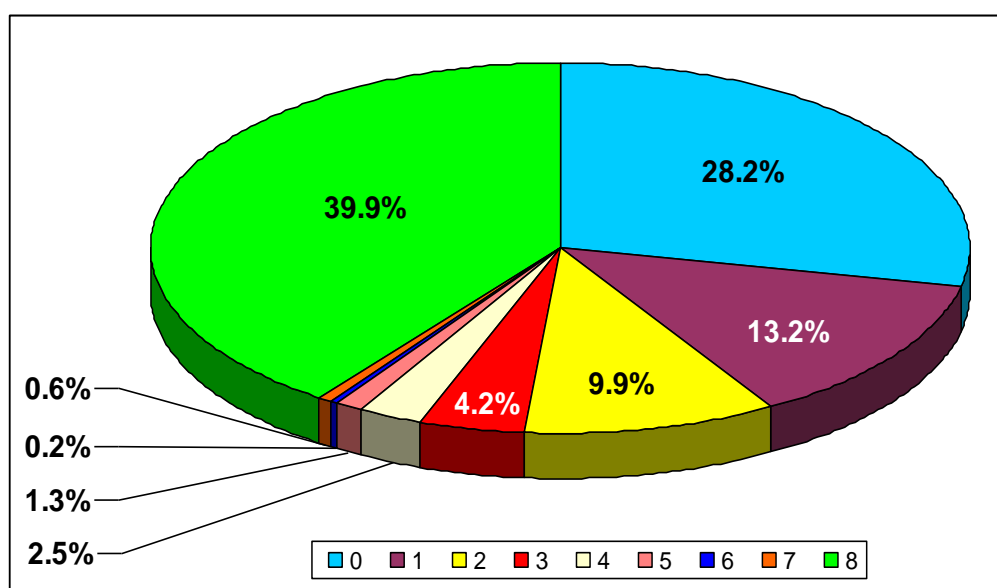
Entre los antecedentes personales destaca la HTA, presente en el 54,2 %. Le siguen en frecuencia el antecedente de cardiopatía (40,3%), consumo de tabaco (31,5%), hipercolesterolemia (26,9%), DM (25%) y a mayor distancia la enfermedad arterial periférica (8,8%) y la nefropatía (4,4%). La presencia de antecedentes de ECV alcanza cifras de 15,1% (13% AIT o IC, 2,1% HC).

#### 4.1.3. Características clínicas y radiológicas al ingreso

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al Servicio de Urgencias fue de 6,82 h (desviación estándar  $\pm 5,74$  h). La glucemia media recogida en urgencias fue de 161,42 mg/dl (desviación estándar  $\pm 65,89$ ). Atendiendo a la TAS la mediana fue de 160,5 mm de Hg (IQR 143, 180), la temperatura media fue de 36,38° C (desviación estándar  $\pm 0,57$ ) y la mediana de la saturación de oxígeno fue de 96 % (IQR 94, 97). A su llegada a urgencias la mediana de la EC fue de 6,5 (IQR 5; 8,5). Un 45,8% de los pacientes presentaban un ictus grave-moderado con una puntuación en la EC  $\leq 6$ .

A todos los pacientes se les realizó una TC craneal con un tiempo medio desde el inicio del ictus de 6,9 horas (desviación estándar  $\pm 5,6$  h). Hasta un 58,6% de los pacientes presentaban dos o más signos precoces (figura 7). El signo más frecuente fue la presencia de hipodensidad focal en un 61,8% de los pacientes.

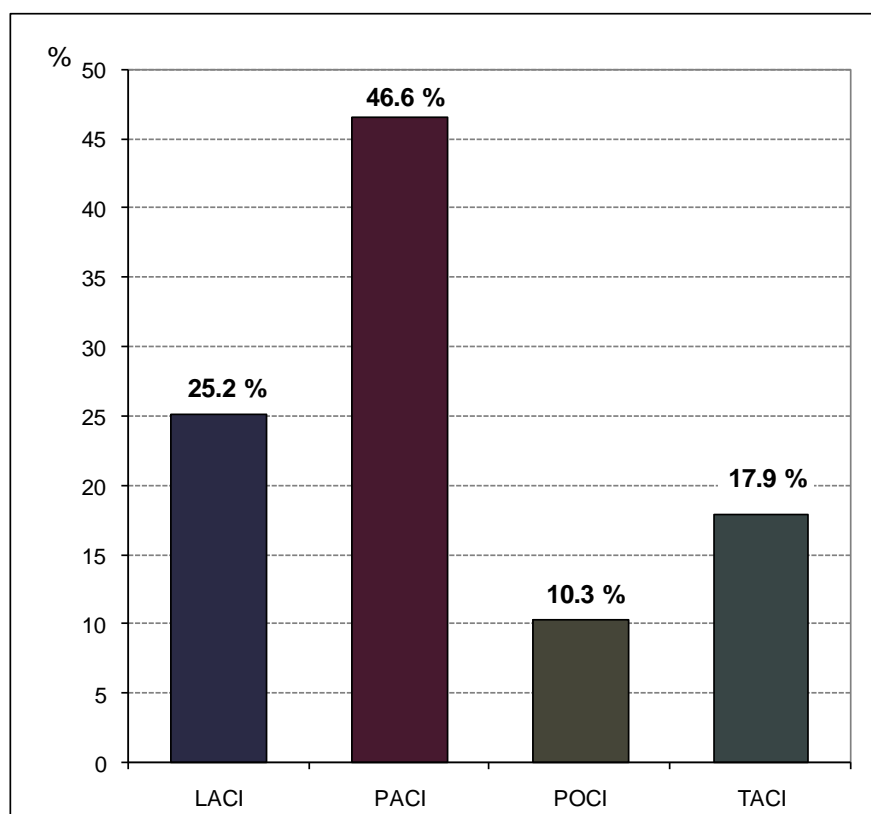
**Figura 7:** Número de signos precoces presentes



#### 4.1.4. Clasificación clínica-topográfica

Teniendo en cuenta la clasificación clínica-topográfica OCSF (figura 8) el subtipo más frecuente fue el PACI (46,6%), seguido del LACI (25,2%).

**Figura 8:** Clasificación Clínica-Topográfica OCSF



OCSF, Oxfordshire Community Stroke Project; LACI, lacunar infarct; PACI, partial anterior circulation infarct; POCI, posterior circulation infarct; TACI, total anterior circulation infarct.

#### 4.1.5. Subtipos etiológicos de infarto cerebral

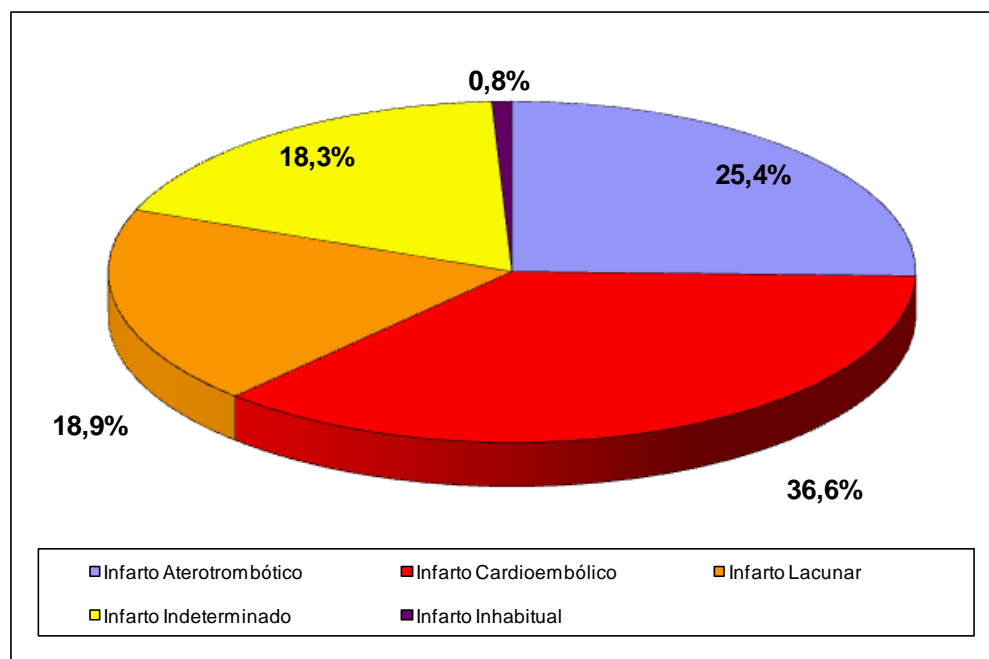
El subtipo etiológico de IC más frecuente fue el cardioembólico (36,6%), seguido del aterotrombótico (25,4%), lacunar (18,9%), origen indeterminado (18,3%) y el de causa inhabitual (0,8%).

Entre los pacientes con IC de origen indeterminado la mayor parte se debió a causa desconocida (56,32%), seguido de estudio incompleto (24,14%) y coexistencia de 2 o más etiologías (19,54%) (Tabla 7) (Figura 9).

**Tabla 7:** Subtipo etiológico de IC

	n (%)
Infarto Aterotrombótico	121 (25,4)
Infarto Cardioembólico	174 (36,6)
Infarto Lacunar	90 (18,9)
Infarto de Origen Indeterminado	87 (18,3)
Causa desconocida	49 (56,32)
Estudio incompleto	21 (24,14)
Coexistencia de $\geq 2$ etiologías	17 (19,54)
Infarto de Causa Inhabitual	4 (0,8)

IC, infarto cerebral.

**Figura 9:** Subtipo etiológico de IC

IC, infarto cerebral.

#### 4.1.6. Volumen del infarto cerebral

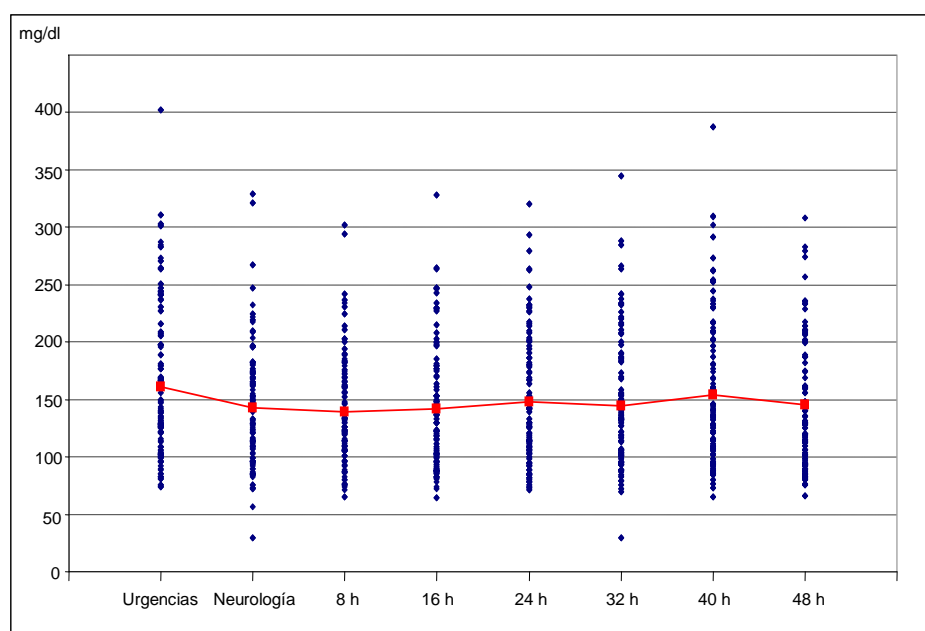
A un total de 344 pacientes (72,3%) se les realizó una segunda TC craneal durante la primera semana. La mediana del volumen del infarto cerebral fue de 32,42 cc (IQR 4,75; 91,07).

## 4.2. Identificar, a partir del registro de la glucemia capilar durante las primeras 48 horas tras el inicio del infarto cerebral, el umbral de glucemia a partir del cual se asocia una peor evolución

### 4.2.1. Análisis de la evolución de los niveles de glucemia capilar en las primeras 48 horas tras el inicio del infarto cerebral

En el análisis de la evolución de los niveles de glucemia capilar (figura 10) durante las primeras 48 h tras el ictus puede observarse como la media recogida en urgencias representa la determinación más elevada (161,42 mg/dl) con un descenso posterior y un repunte a las 40 horas (154,39 mg/dl), si bien no llega a alcanzar la medida de la urgencia. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre las determinaciones de Urgencias, Neurología, 8 y 16 horas.

**Figura 10:** Evolución de los niveles de glucemia capilar en las primeras 48 horas tras el IC

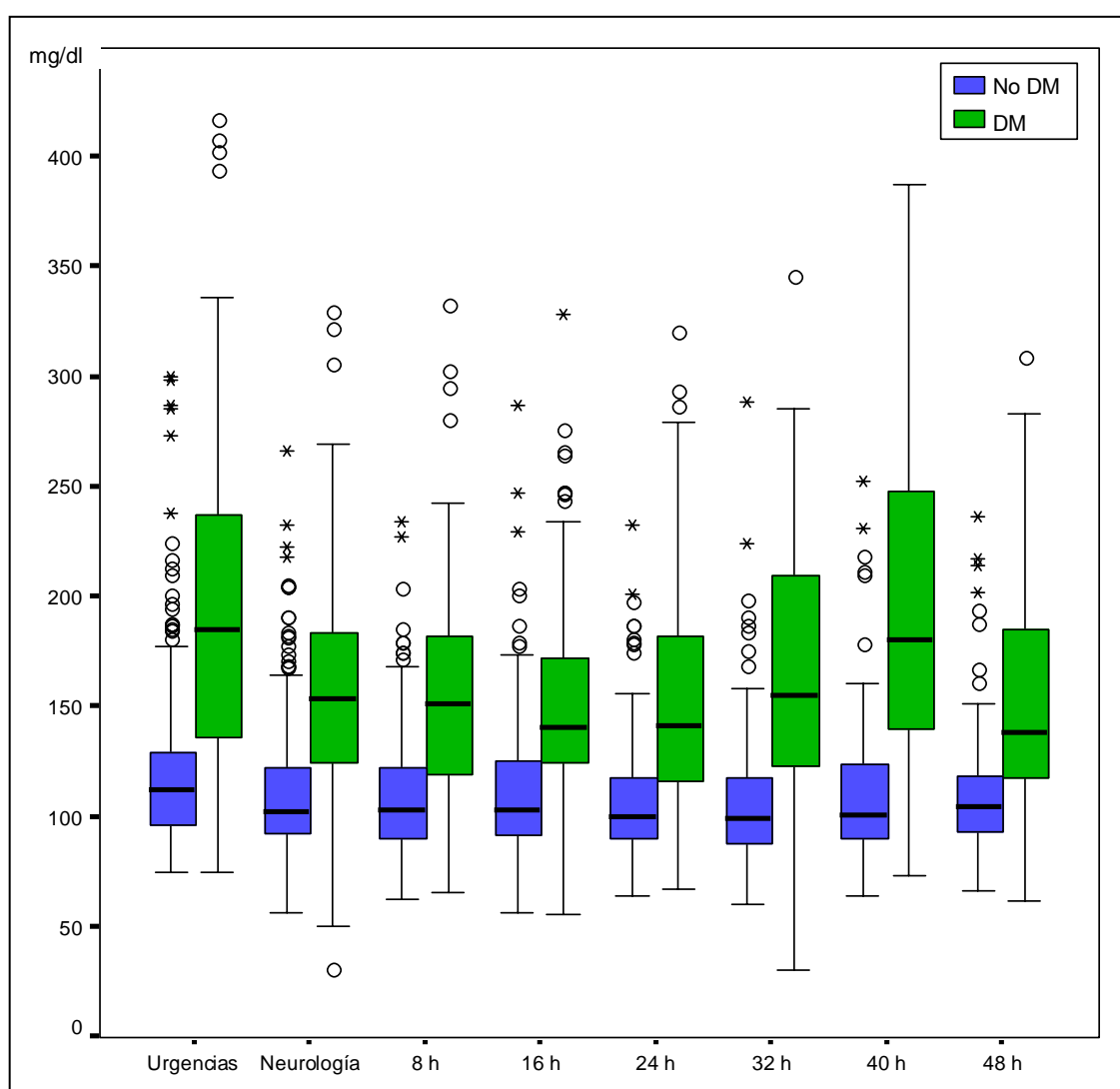


	Momento de la determinación de la glucemia capilar							
	Urgencias	Neurología	8 h	16h	24h	32h	40h	48h
Media	161,42	142,59	139,42	141,98	147,83	144,79	154,39	145,34
DE	65,89	51,64	46,82	52,72	55,80	57,26	65,83	54,66

IC, infarto cerebral; DE, desviación estándar.  $p < 0,001$  (comparados con los niveles de la urgencia) en la determinación en neurología, a las 8 y 16h.

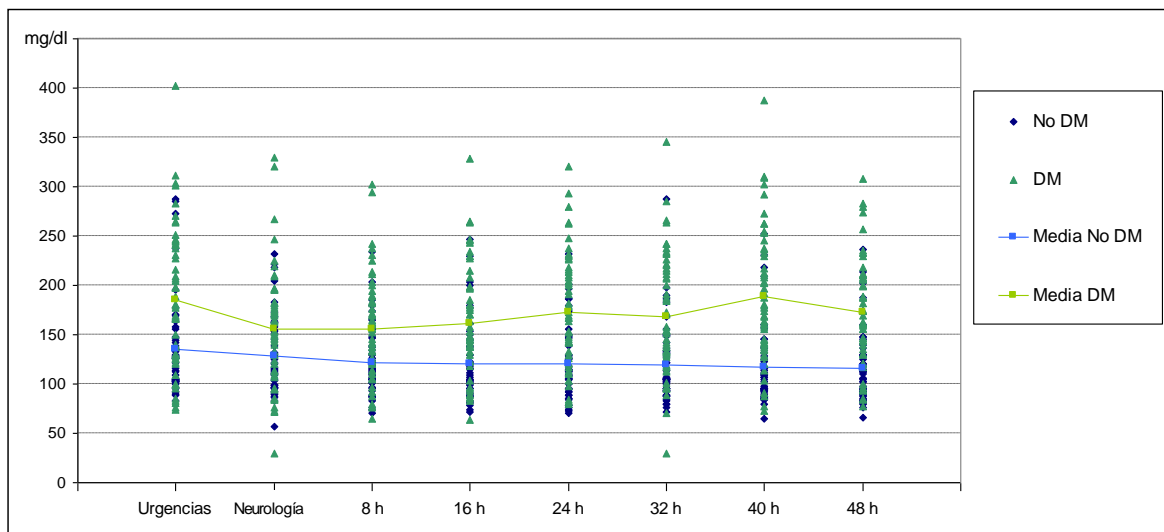
Atendiendo al diagnóstico previo de DM se observan diferencias entre los pacientes con o sin antecedentes de la misma. Así, los pacientes con antecedentes de DM presentan cifras significativamente más elevadas de glucemia capilar durante las primeras 48h que los pacientes sin este antecedente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas a excepción de la determinación a las 8h (figuras 11 y 12).

**Figura 11:** Distribución de la glucemia capilar en las primeras 48 horas tras el IC e historia previa de DM



IC, infarto cerebral; DM, diabetes mellitus.

**Figura 12:** Evolución de los niveles de glucemia capilar en las primeras 48 horas tras el IC e historia previa de DM



		Momento de la determinación de la glucemia capilar							
		Urgencias	Neurología	8 h	16h	24h	32h	40h	48h
No DM	Media	118,27	110,46	109,06	110,47	106,13	106,13	111,85	108,26
	DE	33,81	29,66	27,17	30,19	24,05	29,34	36,09	25,57
DM	Media	194,36	156,86	153,8	151,14	155,26	165,97	190,16	152,77
	DE	73,17	53,57	49,28	47,93	54,76	58,10	65,54	51,04

IC, infarto cerebral; DM, diabetes mellitus; DE, desviación estándar.  $p < 0,0001$  (comparados la evolución a lo largo de las primeras 48 h de la glucemia entre pacientes con DM y No DM con los niveles de la urgencia).

Entre los pacientes diabéticos, puede observarse cómo la media recogida en urgencias es de 194,36 mg/dl con un descenso en las 8 h siguientes para después experimentar un ascenso paulatino posterior hasta llegar a los 190,16 mg/dl de las 40 horas. Estas diferencias son estadísticamente significativas entre las determinaciones de Urgencias con el resto ( $p < 0,0001$ ) a excepción de las 40 horas.

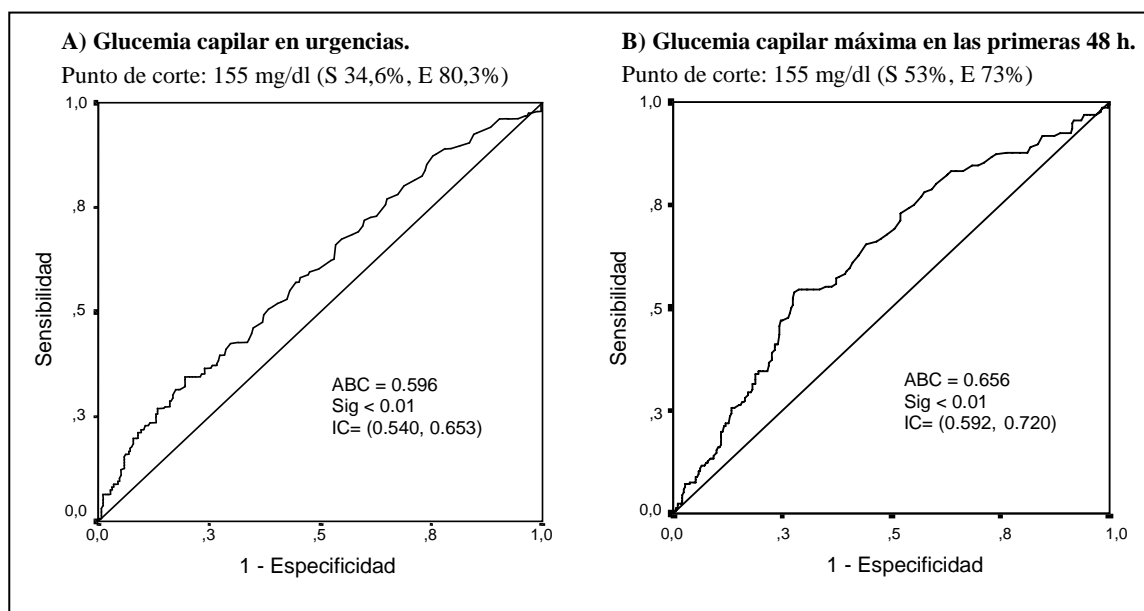
Por otro lado, entre los pacientes no diabéticos, puede observarse como la media recogida en urgencias es la mayor alcanzando la cifra de 118,27 mg/dl con un descenso posterior. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones de Urgencias con el resto a excepción de la determinación de las 40 horas ( $p = 0,094$ ).

## 4.2.2. Identificación del umbral de glucemia capilar asociado a una peor evolución

### 4.2.2.1. Glucemia capilar y evolución a los tres meses

El análisis de curvas ROC para la glucemia capilar en urgencias mostró un ABC de 0,596 (95% IC 0,540-0,653) y para la glucemia capilar máxima en las primeras 48 h un ABC de 0,656 (95% IC 0,592-0,720); identificándose los puntos de 155 mg/dl para urgencias (sensibilidad 34,6%; especificidad 80,3%) y de 155 mg/dl de glucemia máxima en las primeras 48 h (sensibilidad 53%; 73% especificidad) como los puntos de corte que predicen muerte o dependencia a los 3 meses respectivamente (figura 13). El 23,9% de los pacientes tenían una glucemia capilar en urgencias mayor o igual a 155 mg/dl y un 37,2% de los pacientes presentaron una glucemia en las primeras 48 h mayor o igual a 155 mg/dl.

**Figura 13:** Curvas ROC de glucemia capilar para muerte o dependencia a los 3 meses

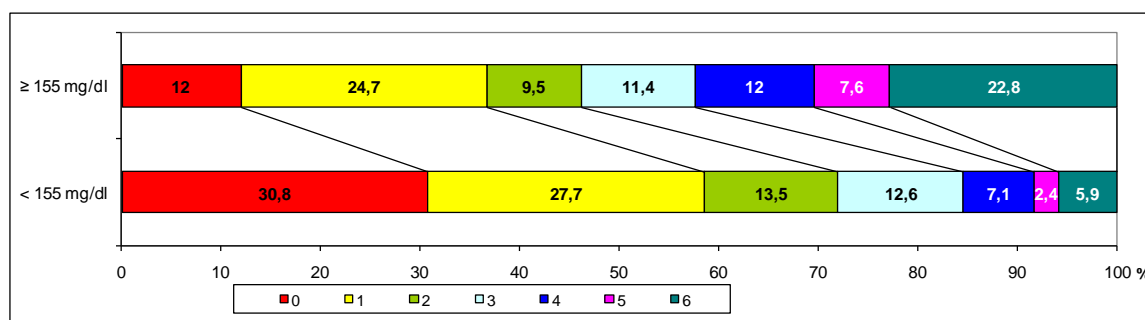


ROC, receiver operating characteristic; S, sensibilidad; E, especificidad; ABC, área bajo la curva; Sig, significación; IC, intervalo de confianza.

#### 4.2.2.2. Escala de Rankin modificada a los 3 meses

Las diferencias en la distribución de las puntuaciones de la ERm a los 3 meses considerando como punto de corte la glucemia capilar máxima en las primeras 48 horas  $\geq 155$  mg/dl se muestran en la figura 14. Puede observarse que en los grupos donde se encuentran las diferencias son entre aquellos con ERm igual a 0 (con mayor porcentaje entre los que presentaban una glucemia capilar en las primeras 48 horas  $<155$  mg/dl) y entre aquellos pacientes con ERm de 5 y 6 (con mayor porcentaje entre los que tienen la glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl). Las puntuaciones intermedias se distribuyen de manera similar en ambos grupos.

**Figura 14:** ERm a los 3 meses en función de la glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas



ERm, Escala de Rankin modificada. Toda la serie;  $p < 0,0001$  para la comparación entre los pacientes con glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl o  $< 155$  mg/dl en las primeras 48 h.

#### 4.2.2.3. Factores predictores de muerte o dependencia a los 3 meses

Un total de 411 pacientes (86% del total) completaron el período de seguimiento. En el análisis univariante los factores asociados a mal pronóstico ( $ERm > 2$ ) a los tres meses fueron: la edad; el sexo femenino; los antecedentes previos de cardiopatía, HTA, DM, nefropatía; la EC en urgencias  $\leq 6$ ; la temperatura  $\geq 37,5^\circ$  C en urgencias; la glucemia capilar en urgencias y en las primeras 48 horas  $\geq 155$  mg/dl; el infarto aterotrombótico y el cardioembólico; el



volumen del infarto cerebral y el requerir tratamiento corrector para la hiperglucemia.

En el modelo de regresión logística multivariante por pasos la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h se mostró como un factor predictor de mala evolución (OR 2,734; 95% IC 1,425-5,244) independiente de la edad, gravedad del ictus en urgencias y volumen del IC (tabla 8).

**Tabla 8:** Análisis de regresión logística. Mal pronóstico a los 3 meses (ERm>2)

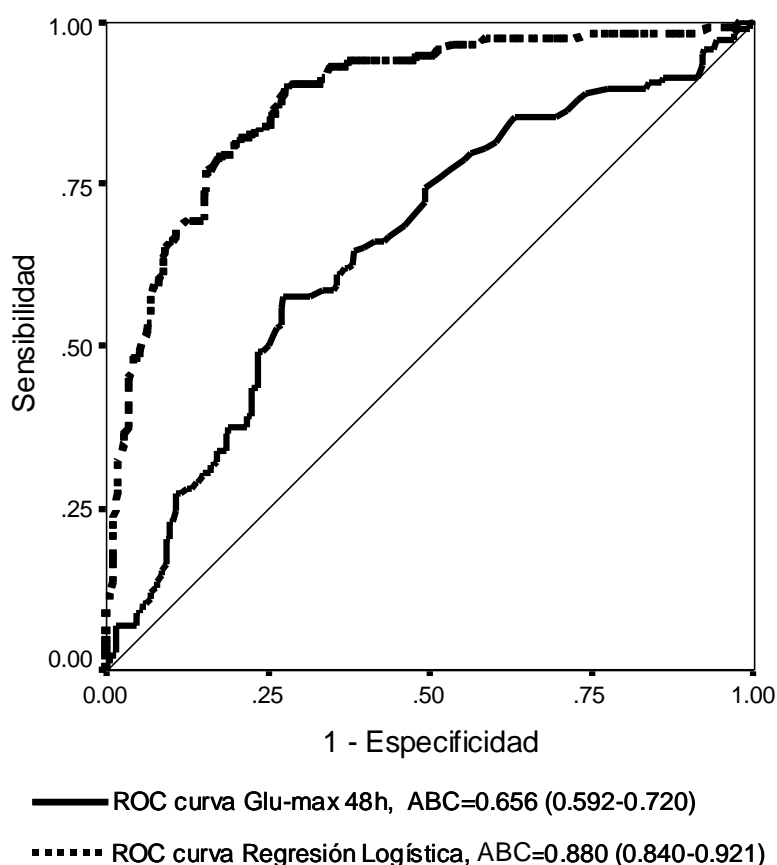
	OR cruda			OR ajustada*		
	p	OR	95% IC	p	OR	95% IC
Edad	<0,001	1,051	1,028-1,075	0,001	1,060	1,023-1,098
Sexo femenino	0,028	1,567	1,049-2,341	-	-	-
Cardiopatía	<0,001	2,169	1,441-3,265	-	-	-
Hipertensión arterial	0,034	1,547	1,034-2,316	-	-	-
DM	0,020	1,707	1,089-2,676	-	-	-
Nefropatía	0,047	2,677	1,015-7,058	-	-	-
Tabaco	0,053	0,642	0,410-1,006	-	-	-
EC en urgencias $\leq 6$	<0,001	10,941	6,759-17,712	<0,001	4,600	2,292-9,232
TAS en urgencias	0,190	1,005	0,998-1,012	-	-	-
Temperatura en urgencias $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	0,030	2,604	1,097-6,179	-	-	-
Gluc capilar $\geq 155$ mg/dl en urgencias	0,015	1,708	1,112-2,625	-	-	-
Gluc capilar máxima $\geq 155$ mg/dl en las primeras 48h	<0,001	2,985	1,969-4,524	0,002	2,734	1,425-5,244
Infarto Aterotrombótico	<0,001	3,755	2,083-6,771	-	-	-
Infarto Lacunar	0,048	0,899	0,603-1,195	-	-	-
Infarto Indeterminado	0,20	1,101	0,847-1,355	-	-	-
Infarto Cardiembólico	<0,001	4,647	2,665-8,104	-	-	-
Volumen de infarto $>32$ cc	<0,001	10,742	6,069-19,015	0,000	6,948	3,369-14,331
Tto corrector de la hiperglucemia en las primeras 48h	0,023	1,644	1,072-2,522	-	-	-

ERm, escala de Rankin modificada; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; HTA, hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; EC: escala Neurológica Canadiense; TAS: Tensión arterial sistólica; Gluc, glucemia; Tto, tratamiento. \* Análisis de regresión logística multivariante por pasos (likelihood ratio), variables no incluidas en la ecuación final: sexo femenino; cardiopatía; HTA; DM; nefropatía; consumo de tabaco; TAS en urgencias; temperatura en urgencias; glucemia capilar en urgencias  $\geq 155$  mg/dl; infarto aterotrombótico, lacunar, indeterminado, cardioembólico; tratamiento corrector de la hiperglucemia.

#### 4.2.2.4. Curvas ROC para mala evolución a los 3 meses tras el infarto cerebral ajustadas por otros factores pronósticos

Un nuevo análisis de curvas ROC incluyendo aquellas variables que mostraron estar independientemente relacionadas con el mal pronóstico en el modelo de regresión logística (edad; gravedad del ictus, EC en urgencias  $\leq 6$ ; volumen de infarto  $> 32$  cc y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h) demostró una mejoría en el valor predictivo para mala evolución con la combinación de todos ellos, con un área bajo la curva de 0,88 (95% IC 0,840-0,921;  $p < 0,001$ ) (figura 15).

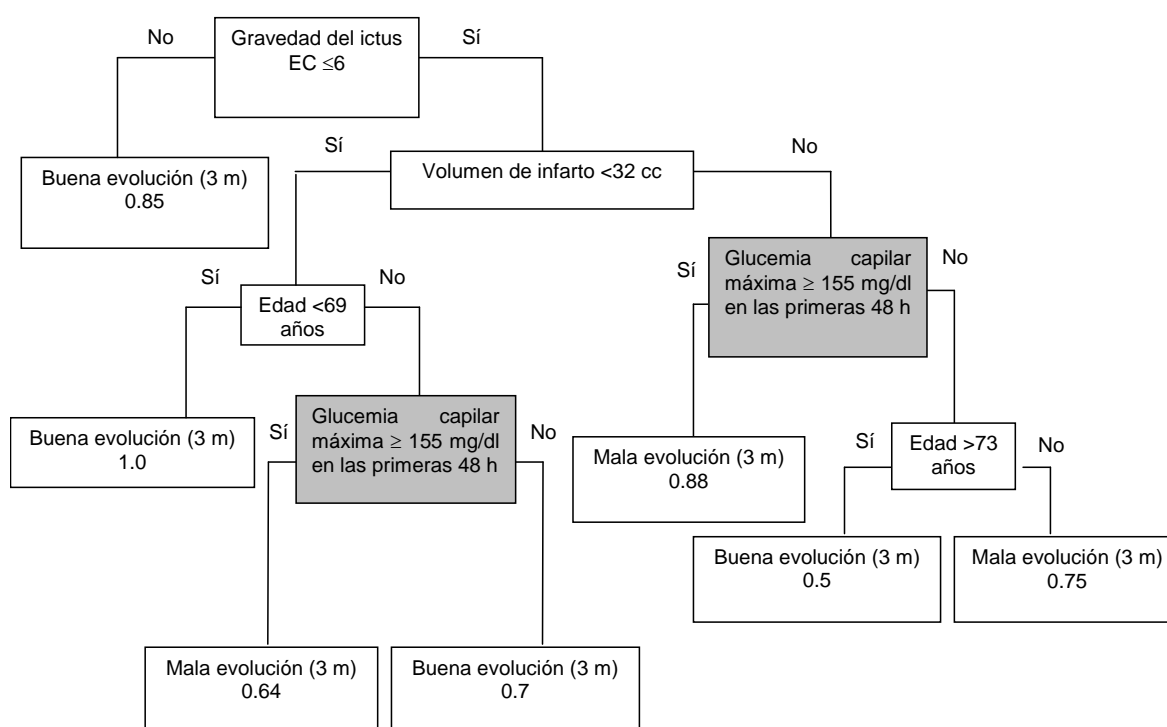
**Figura 15:** Curvas ROC para mala evolución a los 3 meses



ROC, receiver operating characteristic; Línea continua: glucemia capilar máxima en las primeras 48 h; Línea discontinua: combinación de factores pronósticos en el modelo de regresión logística (edad, EC  $\leq 6$ , volumen de infarto  $> 32$  cc y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h). ABC, área bajo la curva.

El árbol exploratorio de clasificación construido con estos factores pronósticos independientes se muestra en la figura 16. Puede observarse el valor predictor de la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h en los pacientes con ictus graves y con volumen de infarto  $>32$  cc, pero también en los pacientes con menores volúmenes de infarto y edad mayor de 69 años.

**Figura 16:** Análisis exploratorio: Árbol de clasificación pronóstica



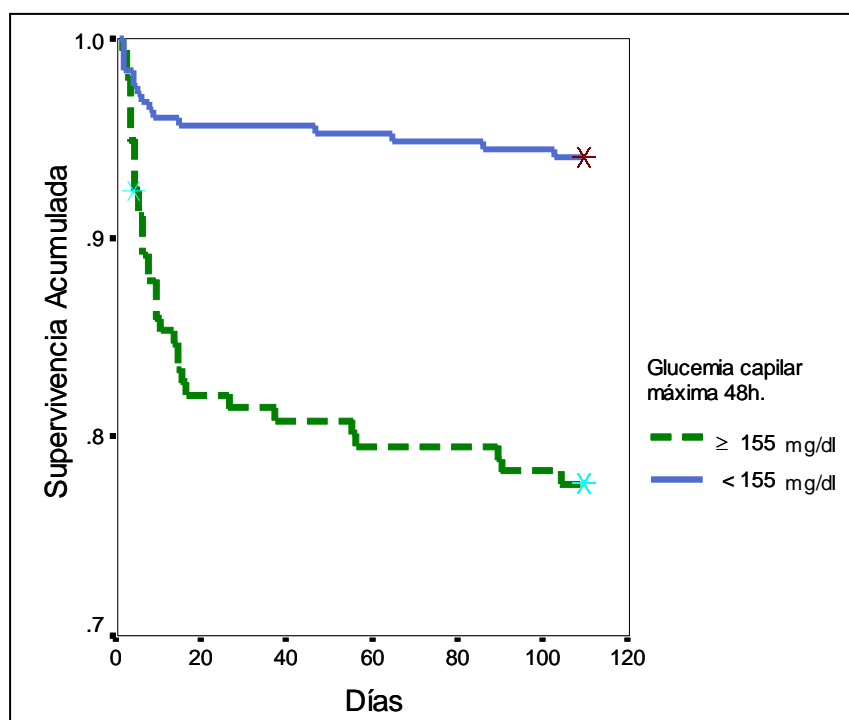
EC, escala Neurológica Canadiense; m, meses. La probabilidad predictiva de los nodos terminales se muestra en cada uno de ellos.

#### 4.2.2.5. Mortalidad

Del total de 411 pacientes que completaron los 3 meses ( $\pm 15$  días) de seguimiento, 51 fallecieron (12,4%). La mortalidad fue más frecuente en el grupo de pacientes con glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h (23,2 vs. 5,9%;  $p < 0,001$ ) y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier

mostraron un mayor riesgo de muerte en los pacientes con glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h (Log Rank  $p < 0,01$ ) (Figura 17).

**Figura 17:** Curva de supervivencia Kaplan-Meier



Se ha considerando la glucemia capilar máxima en las primeras 48 h desde el inicio del ictus ( $\geq 155$  mg/dl: línea de puntos;  $< 155$  mg/dl: línea continua). Log-rank test.  $p < 0,01$ .

El modelo de supervivencia de Cox confirmó que la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h se asociaba de forma independiente a un mayor riesgo de muerte a los 3 meses, así como la gravedad del ictus, sin influencia significativa del tamaño del IC o de la edad (tabla 9).

**Tabla 9:** Modelo de supervivencia de Cox

	H.R.	IC 95%	p
Glucemia capilar máxima $\geq 155$ mg/dl en las primeras 48h	3,80	1,79-8,10	0,001
EC en urgencias $\leq 6$	6,18	1,75-21,81	0,005
Tamaño del infarto	2,31	0,91-5,889	0,07
Edad	1,03	0,99-1,07	0,5

HR, Hazard ratio; IC, Intervalo de confianza; EC, escala Neurológica Canadiense.

### 4.3. Estudiar si el nivel de glucemia capilar superior al umbral identificado influye sobre el desarrollo de deterioro neurológico precoz y el volumen del infarto cerebral

#### 4.3.1.1. Sobre *deterioro neurológico precoz*

93 pacientes, el 19,53% del total de pacientes, presentaron DNP. Atendiendo a las características demográficas así como a la presencia de factores de riesgo vascular no se hallaron diferencias entre los pacientes que desarrollaron DNP y los que no (tabla 10).

**Tabla 10:** Características demográficas y factores de riesgo vascular considerando el desarrollo de DNP

	DNP n=93	No DNP n=215	p
Edad, ( $\bar{X} \pm DE$ ), años	70,17 $\pm$ 11,18	71,98 $\pm$ 10,164	0,165
Sexo masculino, n (%)	46 (49,5)	105 (48,8)	1
Antecedentes, n (%)			
HTA	52 (55,9)	142 (66)	0,096
DM	24 (25,8)	62 (28,8)	0,678
Hipercolesterolemia	24 (25,8)	66 (30,7)	0,415
Cardiopatía	42 (45,2)	89 (41,4)	0,616
Enfermedad arterial periférica	12 (12,9)	15 (7)	0,123
Historia previa de ECV			
IC o AIT previo	10 (10,8)	41 (19,1)	0,094
HC previa	3 (3,2)	2 (0,9)	0,164
Nefropatía	4 (4,3)	8 (3,7)	0,758
Consumo de tabaco	29 (31,2)	75 (34,9)	0,599

DNP, deterioro neurológico precoz;  $\bar{X}$ , media; DE, desviación estándar; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; ECV, enfermedad cerebrovascular; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; HC, hemorragia cerebral.

Los pacientes que desarrollaron DNP presentaron mayor temperatura corporal media ( $36,55^{\circ}\text{C} \pm 0,65$ ) y gravedad al ingreso (mediana de EC de 6) (tabla 11). No se encontraron diferencias significativas en la tensión arterial sistólica al ingreso entre los pacientes con o sin DNP.

Hasta un 75,3 % de los pacientes con posterior DNP presentaban uno o más signos precoces en la primera TC craneal realizada en la urgencia frente al 58,1 % de los pacientes sin DNP ( $p < 0,001$ ).

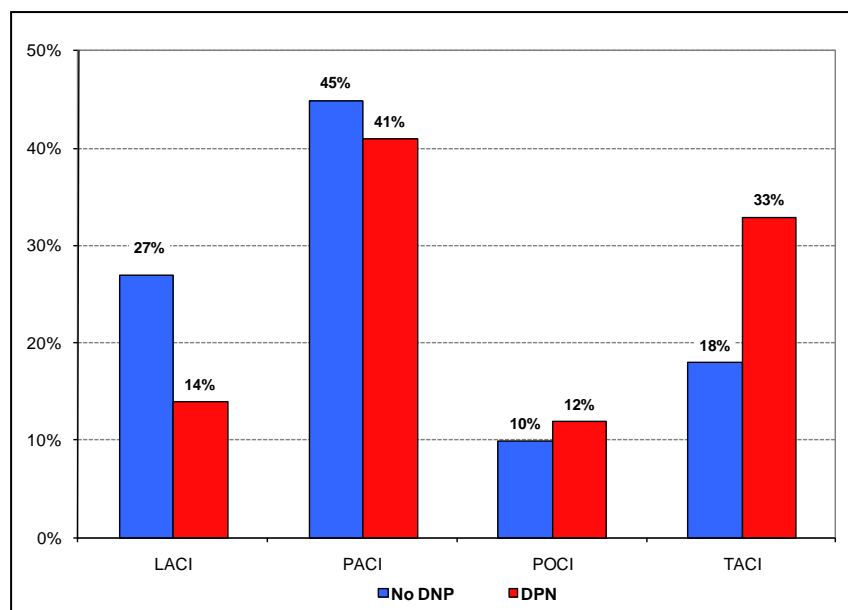
**Tabla 11:** Características clínicas y radiológicas al ingreso considerando el desarrollo de DNP

	DNP	No DNP	p
Tiempo desde el inicio de los síntomas*, ( $\bar{X} \pm \text{DE}$ )	$6,78 \pm 5,51$	$6,55 \pm 5,94$	0,321
TAS (Me; IQR)	160; 144,25 -180	160; 142 -178,5	0,650
Temperatura ( $\bar{X} \pm \text{DE}$ )	$36,55 \pm 0,65$	$36,26 \pm 0,49$	0,001
Saturación de Oxígeno % (Me; IQR)	95; 92 - 96,5	96; 95 - 98	0,115
EC (Me; IQR)	6; 4,5 - 8	4; 2 - 8	0,011
Tiempo desde el inicio del ictus hasta TC craneal*, ( $\bar{X} \pm \text{DE}$ )	$5,9 \pm 5,32$	$7,21 \pm 5,65$	0,69
Signos precoces $\geq 1$ (%)	75,3	58,1	$p < 0,001$

DNP, deterioro neurológico precoz;  $\bar{X}$ , media; DE, desviación estándar; TAS, tensión arterial sistólica; Me, mediana; IQR, rango intercuartil; EC, escala Neurológica Canadiense. \*Tiempo expresado en horas.

Considerando la clasificación clínica-topográfica (OSCP) el subtipo de infarto cerebral más frecuente en los dos grupos (figura 18) fue el PACI: DNP (41%), no DNP (45%). El TACI se asoció estadísticamente al desarrollo de DNP mientras que el LACI a no presentar DNP ( $p=0,006$ ).

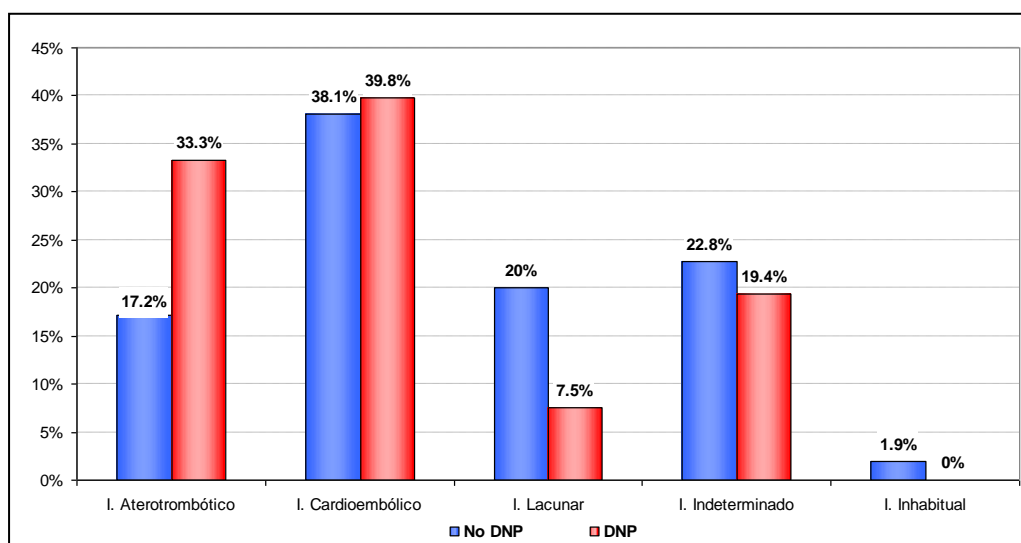
**Figura 18:** Clasificación Clínica-Topográfica OCSF considerando el desarrollo de DNP



OCSF, Oxfordshire Community Stroke Project; DNP, deterioro neurológico precoz; LACI, lacunar infarct; PACI, partial anterior circulation infarct; POCI, posterior circulation infarct; TACI, total anterior circulation infarct.  $p=0,006$ .

Por subtipo etiológico de IC el más frecuente para ambos grupos fue el cardioembólico. Los pacientes que desarrollaron DNP presentaron de forma significativa mayor frecuencia de infartos aterotrombóticos (33,3%) y menor de infartos lacunares (7,5%) que aquellos que no tuvieron DNP ( $p=0,002$ ) (Figura 19; Tabla 12).

**Figura 19:** Subtipo etiológico de IC considerando el desarrollo de DNP



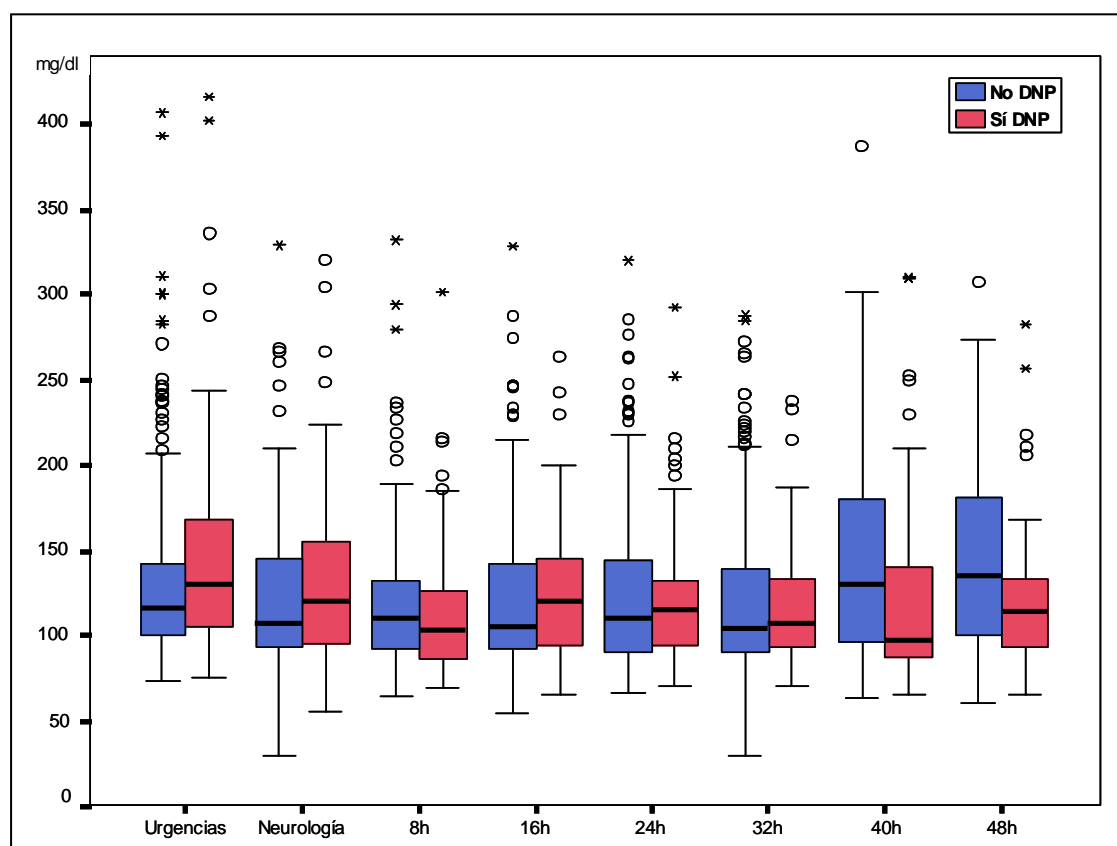
IC, infarto cerebral; DNP, deterioro neurológico precoz; I, infarto.  $p=0,002$ .

**Tabla 12:** Subtipo etiológico de IC considerando el desarrollo de DNP

	DNP n (%)	No DNP n (%)	p
Infarto Aterotrombótico	31 (33,3)	37 (17,2)	0,002
Infarto Cardioembólico	37 (39,8)	82 (38,1)	
Infarto Lacunar	7 (7,5)	43 (20)	
Infarto Indeterminado + Inhabitual	18 (19,4)	53 (24,7)	

IC, infarto cerebral; DNP, deterioro neurológico precoz; n= número de pacientes.

Se observaron diferencias entre la glucemia en urgencias de los pacientes con DNP (148,63 mg/dl) frente a los pacientes sin posterior DNP (133,4 mg/dl) (figura 20).

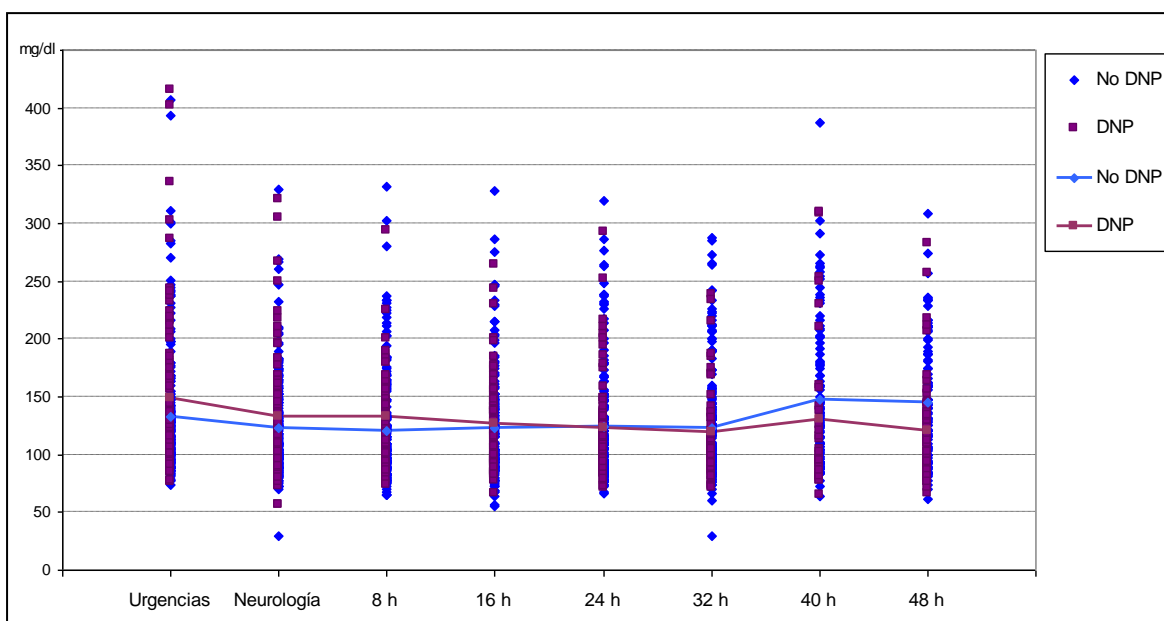
**Figura 20:** Distribución de la glucemia capilar en las primeras 48 tras el IC según desarrollo de DNP

IC, infarto cerebral; DNP, deterioro neurológico precoz. p=0.0028.



Durante las primeras horas se aprecia un descenso de los niveles de glucemia en los dos grupos para posteriormente elevarse en el grupo de no DNP, superando los niveles de la urgencia ( $p=0,0028$ ) (figura 21).

**Figura 21:** Evolución de los niveles de glucemia capilar en las primeras 48 horas tras el IC según desarrollo de DNP



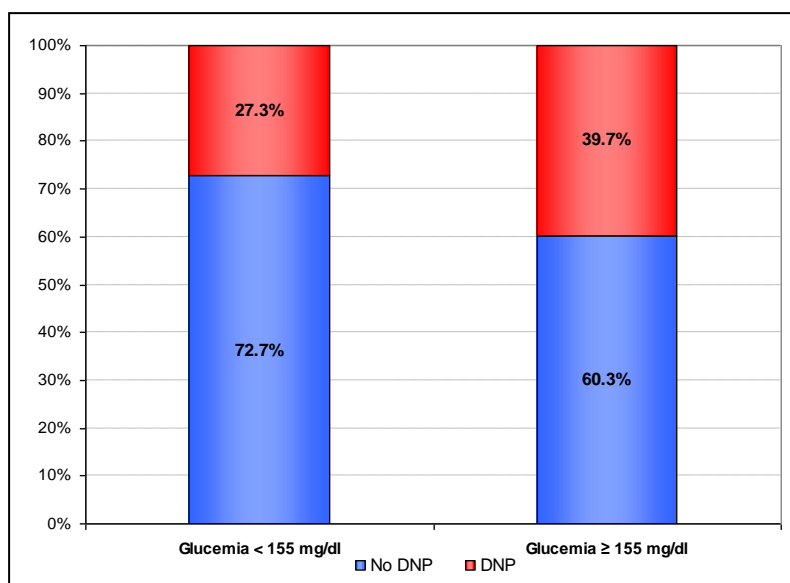
		Momento de la determinación de la glucemia capilar							
		Urgencias	Neurología	8 h	16h	24h	32h	40h	48h
DNP	Media	148,63	132,24	132,25	126,36	122,66	119,74	129,79	121,06
	DE	65,45	50,52	37,12	39,36	40,1	40,94	67,03	42,14
No DNP	Media	133,4	122,48	120,23	123,02	124,68	123,53	147,52	144,61
	DE	54,28	43,19	46,49	46,175	48,57	47,7	61,8	52,03

IC, infarto cerebral; DNP, deterioro neurológico precoz; DE, desviación estándar.

$p=0,0028$ .

Un mayor porcentaje de pacientes con glucemia capilar en urgencias  $\geq 155$  mg/dl desarrollaron DNP (39,7%) que aquellos con niveles  $< 155$  mg/dl (27,3%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (figura 22).

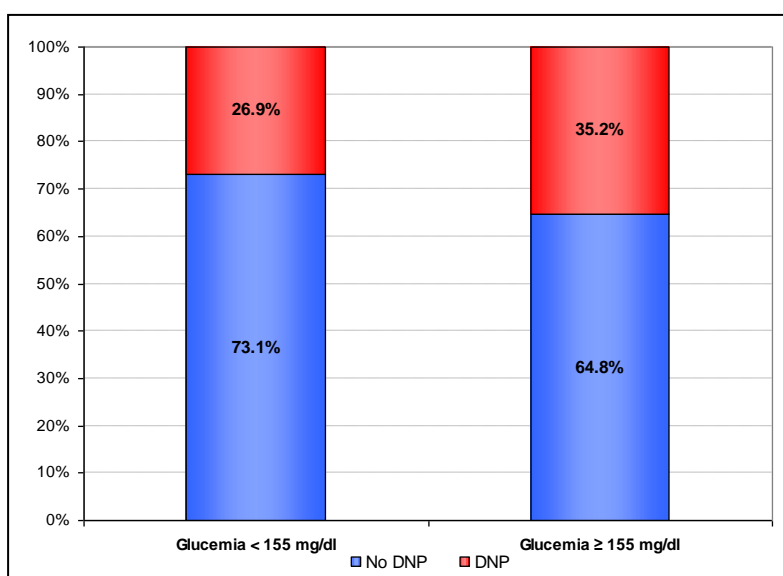
**Figura 22:** Frecuencia de DNP según niveles de glucemia capilar máxima en urgencias



DNP, deterioro neurológico precoz.  $p = 0,057$ .

De igual forma tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,129$ ) cuando se considera el desarrollo de DNP en función de la presencia de hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h. Así, entre los pacientes con glucemia capilar  $< 155$  mg/dl el 26,9% desarrollaron DNP frente al 35,2% de aquellos con hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h (Figura 23).

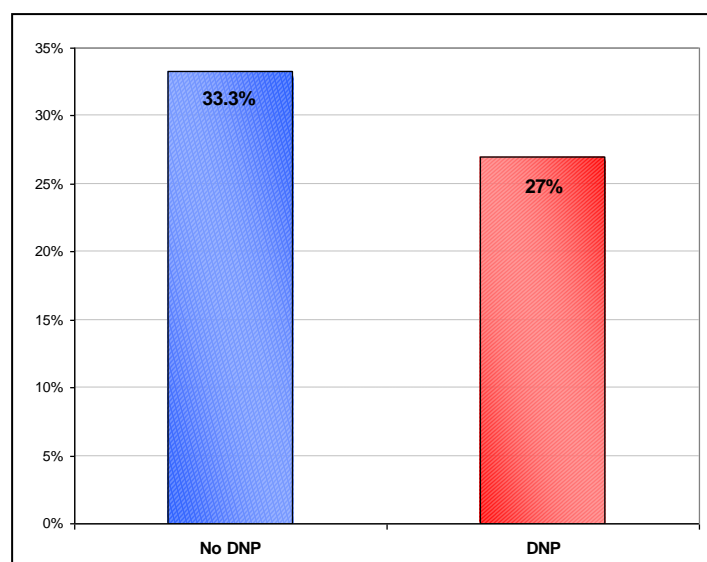
**Figura 23:** Frecuencia de DNP según niveles de glucemia capilar máxima en las primeras 48 horas tras el IC



DNP, deterioro neurológico precoz; IC, infarto cerebral.  $p = 0,129$ .

Un 33,3% de pacientes con DNP desarrollaron hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl frente al 27% de aquellos sin DNP no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (figura 24). Tampoco se detectaron diferencias en el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento corrector de la glucemia.

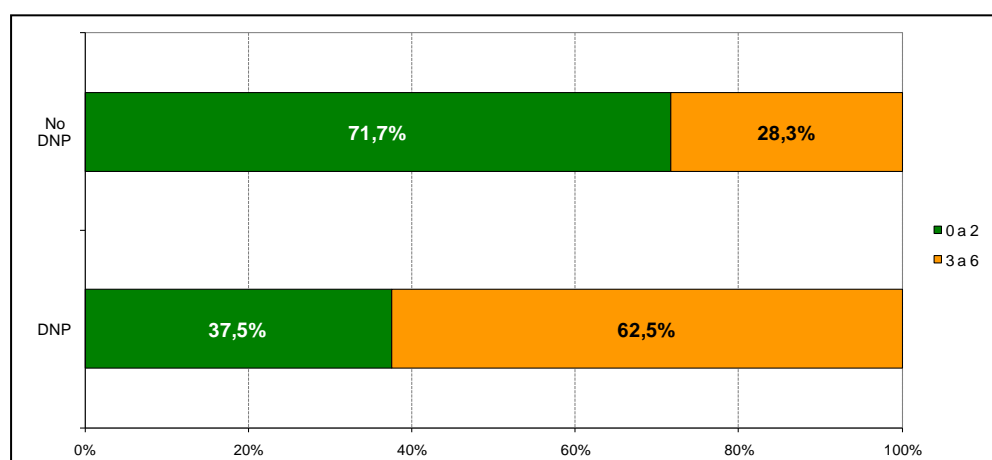
**Figura 24:** Porcentaje de pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl



DNP, deterioro neurológico precoz.  $p=0,275$ .

Los pacientes que desarrollaron DNP tuvieron una peor evolución a los 3 meses, presentando hasta un 62,5% una ERm  $>2$  frente al 28,3% de los pacientes sin DNP (figura 25).

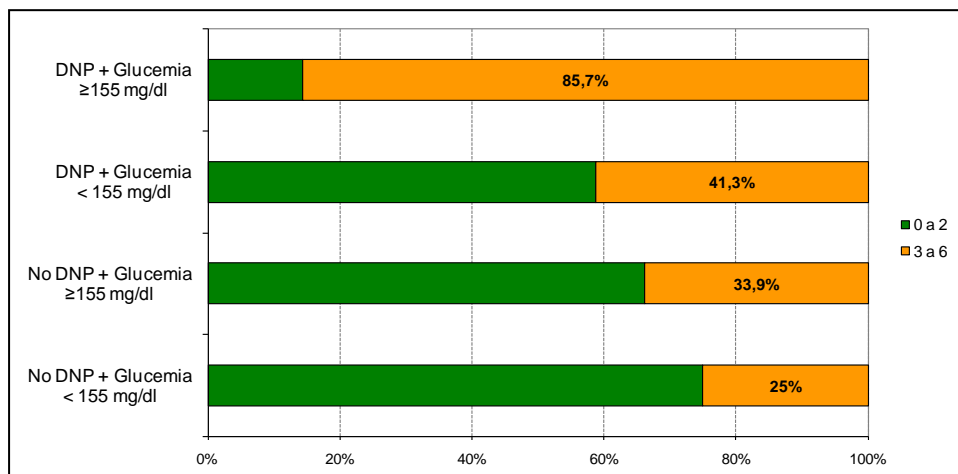
**Figura 25:** ERm a los 3 meses. Pacientes con desarrollo de DNP



ERm, Escala de Rankin modificada; DNP, deterioro neurológico precoz.  $p < 0,001$ .

Fue entre los pacientes con DNP e hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h entre los que se observó peor evolución con un 85,7% de ERM  $> 2$  frente al 25% de pacientes sin DNP ni hiperglucemia ( $p < 0,001$ ) (figura 26).

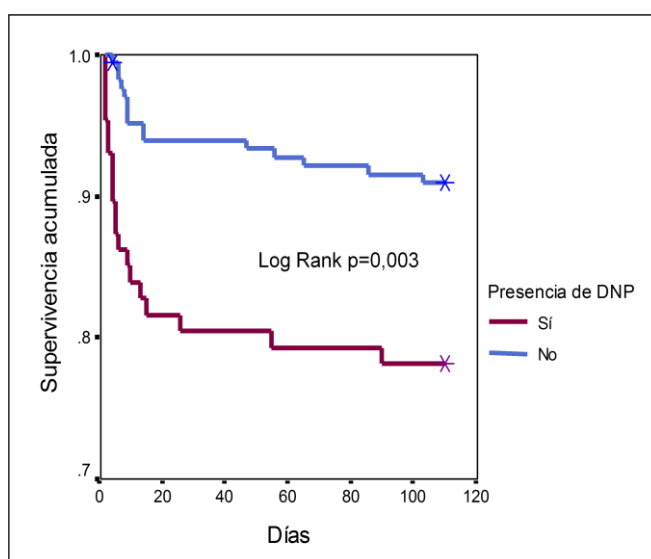
**Figura 26:** ERM a los 3 meses. Pacientes con DNP e hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h tras el IC



ERM, Escala de Rankin modificada; DNP, deterioro neurológico precoz; IC, infarto cerebral.  $p < 0,001$ .

Los pacientes que desarrollaron DNP presentaron unas cifras de mortalidad del 21,84% (tiempo medio de supervivencia 89 días; 95% IC 80-98), mientras que en el grupo de pacientes sin DNP la mortalidad fue del 9,09% (tiempo medio de supervivencia de 103 días; 95% IC 99-107) siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Log Rank  $p=0,0030$ ) (Figura 27)

**Figura 27:** Curva de supervivencia Kaplan-Meier



DNP, deterioro neurológico precoz. Log-rank test  $p=0,0030$ .

Considerando el desarrollo de DNP y la presencia de glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas se observaron diferencias en las cifras de mortalidad (tabla 13). Los pacientes que no presentaron DNP ni glucemia capilar en las primeras 48 h por encima de 155 mg/dl tuvieron una mortalidad del 5,77% mientras que entre aquellos que tuvieron glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl la mortalidad fue del 14,52%. Para los que presentaron DNP la mortalidad fue de 10,87% para aquellos que tuvieron glucemia capilar por debajo de 155 mg/dl mientras que los pacientes con glucemia por encima de estas cifras la mortalidad alcanzó el 34,15%.

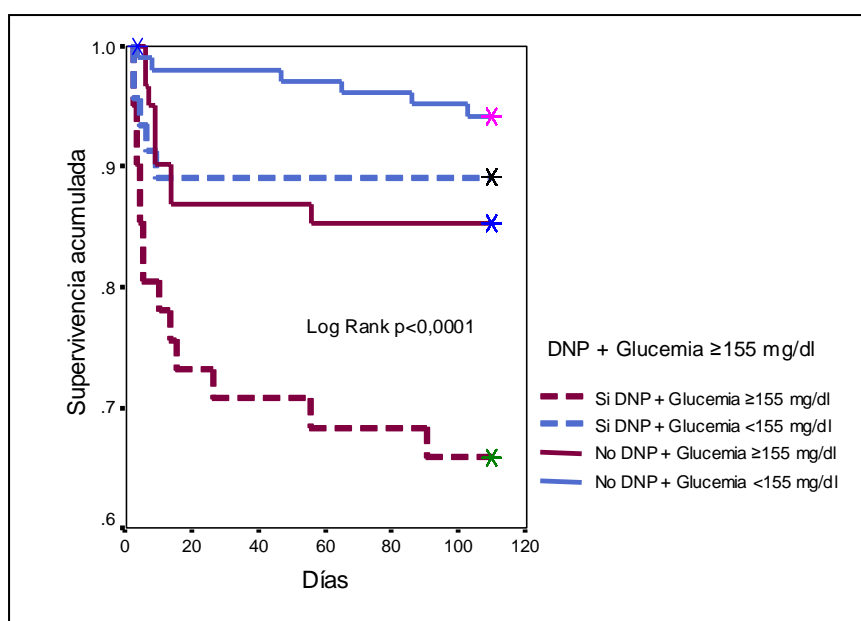
**Tabla 13:** Mortalidad y presencia de DNP y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h tras el infarto cerebral

	Mortalidad	Tiempo medio de supervivencia (días)	IC 95%
No DNP + Glucemia capilar <155 mg/dl	5.77%	107	104-110
No DNP + Glucemia capilar máxima $\geq 155$ mg/dl	14.52%	96	87-105
Si DNP + Glucemia capilar <155 mg/dl	10.87%	99	89-108
Si DNP + Glucemia capilar máxima $\geq 155$ mg/dl	34.15%	78	64-92

DNP, deterioro neurológico precoz; Glucemia capilar <155 mg/dl en las primeras 48 h; Glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h; IC, intervalo de confianza.  $p < 0,0001$ .

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre el grupo de no DNP y glucemia capilar menor de 155 mg/dl y el grupo de DNP y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas.

Si observamos las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, estas muestran un mayor riesgo de muerte entre los pacientes con DNP y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas (Log Rank  $p < 0,0001$ ) (Figura 28).

**Figura 28:** Curva de supervivencia Kaplan-Meier

DNP, deterioro neurológico precoz; Glucemia capilar  $< 155$  mg/dl en las primeras 48 h; Glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h. Log-rank test  $p < 0,0001$ .

El modelo de supervivencia de Cox confirmó, de forma estadísticamente significativa, que la presencia de DNP y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h se asocia con mayor riesgo de mortalidad a los 3 meses con un HR de 7,17 respecto a no presentar ninguna de las dos características (tabla 14).

**Tabla 14:** Modelo de supervivencia de Cox

	H.R.	IC 95%	p
No DNP + Glucemia capilar $< 155$ mg/dl			$< 0,001$
No DNP + Glucemia capilar máxima $\geq 155$ mg/dl	2,667	0,949-7,494	0.063
Si DNP + Glucemia capilar $< 155$ mg/dl	2,009	0,613-6,582	0,249
Si DNP + Glucemia capilar máxima $\geq 155$ mg/dl	7,176	2,756-18,688	0,001

H.R., Hazard ratio; IC, Intervalo de confianza; DNP, deterioro neurológico precoz; Glucemia capilar  $< 155$  mg/dl en las primeras 48 h; Glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h.

#### 4.3.1.2. Sobre volumen del infarto cerebral

Los pacientes con glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h presentaron mayor volumen de IC que aquellos con glucemia por debajo de esta

cifra, con una mediana de 48,6 cc (IQR 6,1; 122,47) frente a 23,95 (IQR 3,6; 63,7) ( $p < 0,001$ ).

En el modelo de regresión lineal multivariante por pasos la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h se mostró como un factor predictor independiente de mayor volumen del IC tras ajustar por gravedad del ictus en urgencias e infarto de etiología aterotrombótica y cardioembólica (tabla 15).

**Tabla 15:** Análisis de regresión lineal. Volumen del infarto cerebral

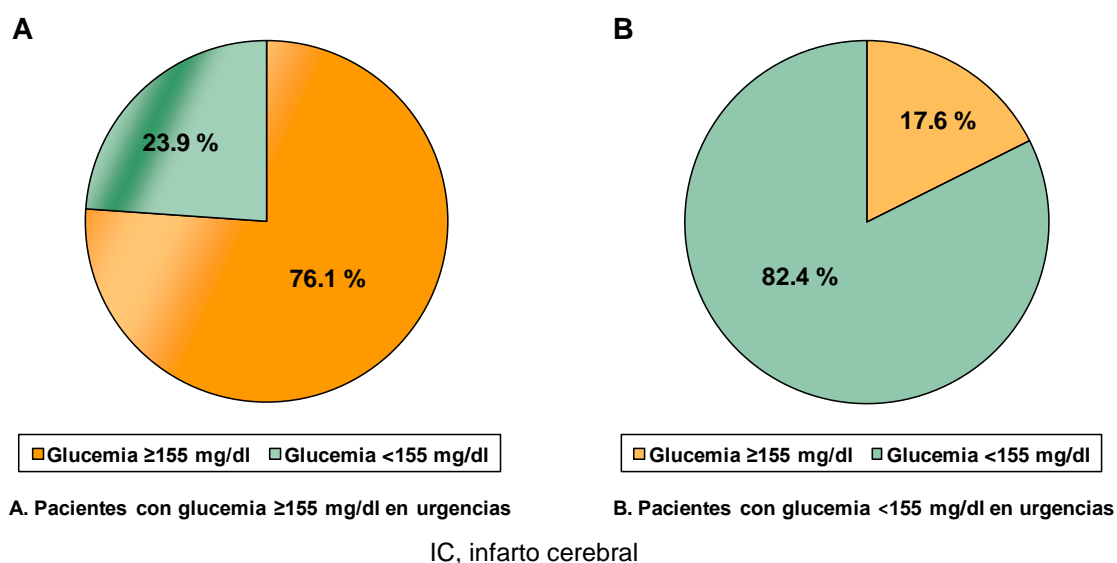
	Coef $\beta$ estandarizado	p	95% IC
EC al ingreso $\leq 6$	-0,379	<0,001	-74,245; -43,620
Glucemia capilar máxima $\geq 155$ mg/dl en las primeras 48h	0,169	<0,001	12,209; 41,888
Infarto Aterotrombótico	0,251	<0,001	24,218; 60,875
Infarto Cardiembólico	0,148	0,010	5,776; 41,995

EC, Escala Neurológica Canadiense; Coef coeficiente; IC, intervalo de confianza

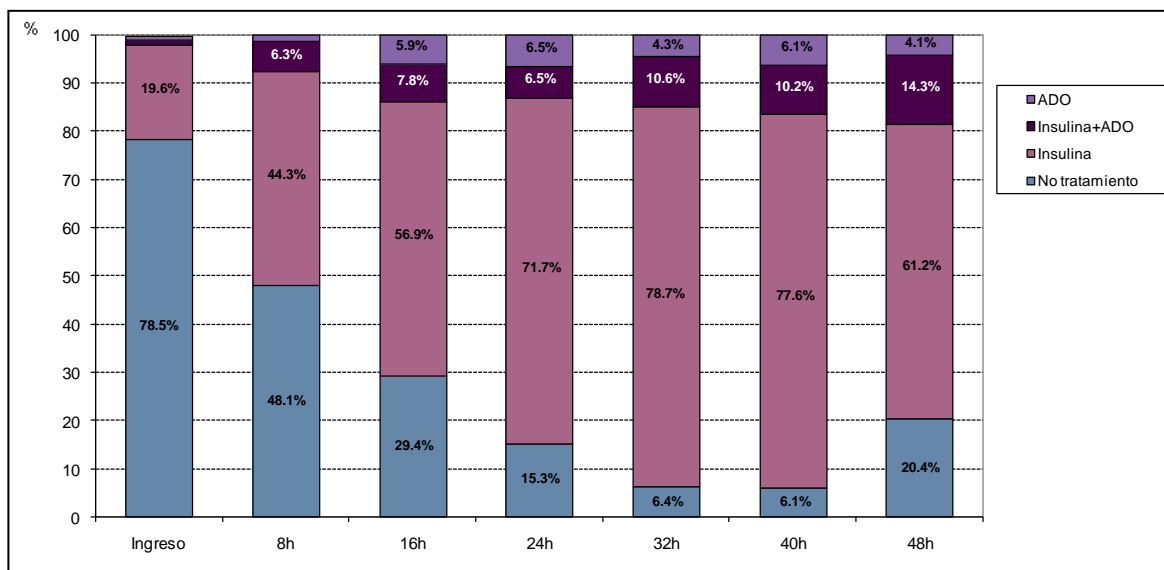
#### **4.4. Evaluar el impacto de la persistencia o no de la elevación de los niveles de glucemia capilar por encima del umbral hallado como pronóstico sobre la evolución del infarto cerebral agudo**

Del total de 476 pacientes incluidos en el estudio, 113 (23,7%) presentaron glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl en urgencias y 86 de ellos (76,1%) continuaron presentando niveles  $\geq 155$  mg/dl en las siguientes 48h. De los 363 pacientes con glucemia capilar en urgencias  $< 155$  mg/dl, 64 (17,6%) desarrollaron niveles  $\geq 155$  mg/dl posteriormente y 31 de ellos niveles  $\geq 155$  mg/dl de glucemia capilar persistente (figura 29). Por tanto, en 117 pacientes se observó hiperglucemia persistente (24,6% del total de la muestra) y en 60 pacientes hiperglucemia aislada (12,6%). Así, para este análisis consideramos tres grupos:

- Hiperglucemia aislada  $\geq 155$  mg/dl.
- Hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl.
- No hiperglucemia (Glucemia  $< 155$  mg/dl).

**Figura 29:** Hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las siguientes 48 horas tras el IC

Un total de 291 pacientes recibieron tratamiento corrector de la hiperglucemia pero, la mayoría de pacientes con hiperglucemia en urgencias  $\geq 155$  mg/dl, no recibió este tratamiento y fue en las determinaciones posteriores cuando estos niveles comenzaron a corregirse (figura 30). A pesar de dicho tratamiento, 114 de los pacientes (39,17%) continuaron con cifras de glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl sin encontrarse diferencias en el control de la glucemia entre los diferentes tratamientos aplicados (insulina, antidiabéticos orales o ambos). 3 pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas no recibieron tratamiento corrector.

**Figura 30:** Perfil temporal del manejo de la hiperglucemia



#### 4.4.1. Características demográficas y factores de riesgo vascular

Los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl tuvieron mayor frecuencia de HTA y DM que aquellos con glucemia capilar  $< 155$  mg/dl (tabla 16).

**Tabla 16:** Características demográficas y factores de riesgo vascular considerando el desarrollo de hiperglucemia

	Glucemia <155 mg/dl	Hiperglucemia aislada $\geq 155$ mg/dl	Hiperglucemia persistente $\geq 155$ mg/dl	p
Edad, ( $\bar{X} \pm DE$ ) años	70,6 $\pm$ 11,1	71,8 $\pm$ 9,4	72,05 $\pm$ 9,4	0,327
Sexo masculino, n (%)	147 (49,2)	28 (46,7)	59 (50,4)	0,869
Antecedentes, n (%)				
HTA	140 (47)	36 (60)	82 (70.1)	<0,001
DM	16 (5.4)	16 (26.7)	86 (73.5)	<0,001
Hipercolesterolemia	78 (26.1)	12 (20)	38 (32.5)	0,201
Cardiopatía	112 (37.5)	23 (38.3)	57 (48.7)	0,108
Enfermedad arterial periférica	24 (9.03)	6 (10)	12 (10.25)	0,733
Historia previa de ECV				
IC o AIT previo	41 (13.7)	5 (8.3)	16 (13.7)	0,510
HC previa	5 (1.7)	1 (1.7)	4 (3.4)	0,522
Nefropatía	10 (3,3)	4 (6,7)	7 (6)	0,334
Consumo de tabaco	97 (32.4)	15 (25)	38 (32.5)	0,533

$\bar{X}$ , media; DE, desviación estándar; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; ECV, enfermedad cerebrovascular; IC, infarto cerebral; AIT, ataque isquémico transitorio; HC, hemorragia cerebral.

#### 4.4.2. Características clínicas y radiológicas al ingreso

Respecto a las características clínicas de los pacientes a su llegada a urgencias (tabla 17) se encontraron diferencias en el tiempo en acudir al hospital entre los pacientes con glucemia capilar  $< 155$  mg/dl e hiperglucemia aislada  $\geq 155$  mg/dl, acudiendo estos últimos antes. Los pacientes con glucemia capilar  $< 155$  mg/dl presentaron una mediana en la EC de 7, aquellos con hiperglucemia

aislada  $\geq 155$  mg/dl tuvieron una mediana de 5,5; y la de los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl fue de 6. Estas diferencias fueron significativas entre los pacientes con glucemia capilar  $< 155$  mg/dl e hiperglucemia aislada  $\geq 155$  mg/dl por un lado y entre aquellos con glucemia  $< 155$  mg/dl e hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl por el otro.

**Tabla 17:** Características clínicas y radiológicas al ingreso considerando el desarrollo de hiperglucemia

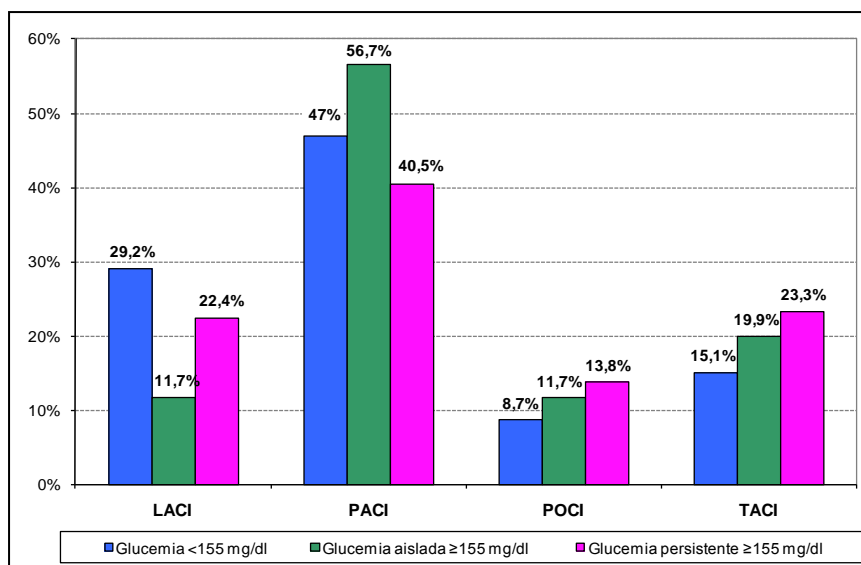
	Glucemia <155 mg/dl	Hiperglucemia aislada $\geq 155$ mg/dl	Hiperglucemia persistente $\geq 155$ mg/dl	p
Tiempo desde el inicio de los síntomas horas, ( $\bar{X} \pm DE$ )	7,24 $\pm$ 5,86	5,51 $\pm$ 5,62	6,43 $\pm$ 5,4	0,029
TAS (Me; IQR)	160; 143 -180	162,5; 141-180	162; 140,75 -185,25	0,696
Temperatura ( $\bar{X} \pm DE$ )	36,33 $\pm$ 0,53	36,44 $\pm$ 0,59	36,48 $\pm$ 0,65	0,1
Saturación de Oxígeno % (Me; IQR)	96; 95 - 98	96; 94 - 97	95; 94 -97	0,322
Glucemia capilar ( $\bar{X} \pm DE$ )	108.9 $\pm$ 18.3	150.5 $\pm$ 42.8	201.9 $\pm$ 71.7	0,001
EC (Me; IQR)	7; 5 - 8,5	5,5; 4 - 7,5	6; 3,5 - 8,5	0,002
Tiempo desde el inicio del ictus hasta TC craneal horas, ( $\bar{X} \pm DE$ )	6,9 $\pm$ 5,74	6,34 $\pm$ 6,35	7,31 $\pm$ 5,22	0,226
Signos precoces $\geq 1$ (%)	69,2	78,3	75,2	0,233

$\bar{X}$ , media; DE, desviación estándar; TAS, tensión arterial sistólica; Me, mediana; IQR, rango intercuartil; EC, escala Neurológica Canadiense.

#### 4.4.3. Clasificación clínica-topográfica

El TACI fue más frecuente en los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl mientras que el LACI predominó en los pacientes con glucemia capilar  $< 155$  mg/dl ( $p=0,026$ ) (figura 31).

**Figura 31:** Clasificación Clínica-Topográfica OSCP considerando el desarrollo de hiperglucemia

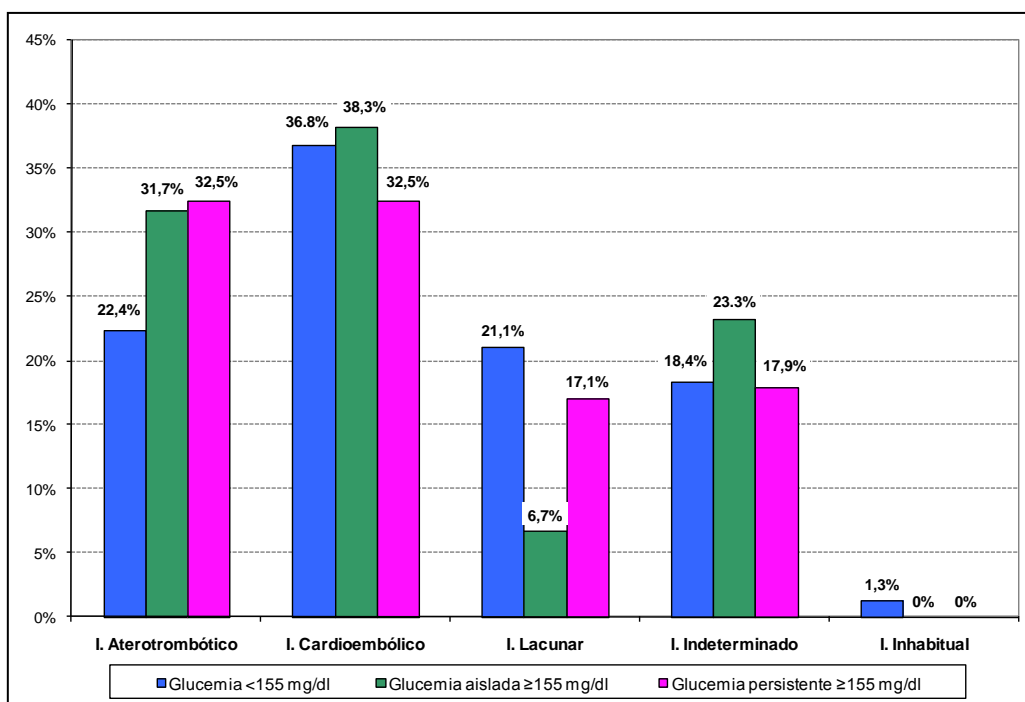


OCSP, Oxfordshire Community Stroke Project; LACI, lacunar infarction; PACI, partial anterior circulation infarct; POCI, posterior circulation infarct; TACI, total anterior circulation infarct.  $p=0,026$ .

#### 4.4.4. Subtipos etiológicos de infarto cerebral

Por subtipo etiológico de IC el más frecuente para todos los grupos fue el cardioembólico, el siguiente en frecuencia fue el aterotrombótico. (Figura 32; Tabla 18).

**Figura 32:** Subtipo etiológico de IC considerando el desarrollo de hiperglucemia



IC, infarto cerebral; I, infarto.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al considerar el desarrollo de hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl.

**Tabla 18:** Subtipo etiológico de IC considerando el desarrollo de hiperglucemia

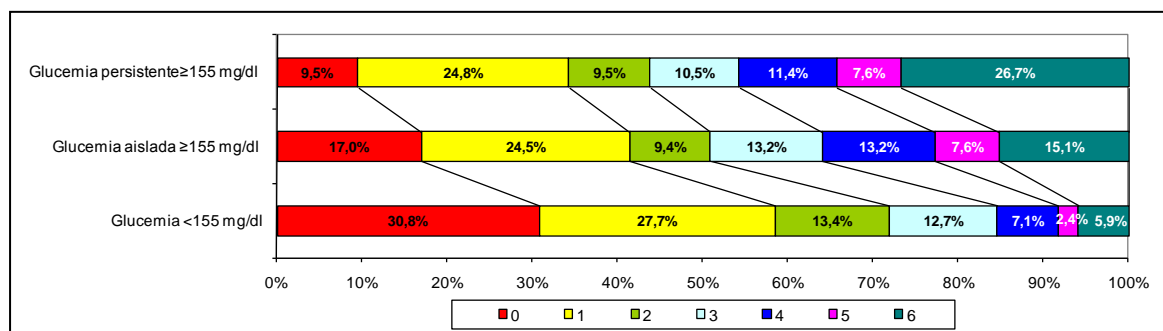
	Glucemia <155 mg/dl n (%)	Hiperglucemia aislada $\geq 155$ mg/dl n (%)	Hiperglucemia persistente $\geq 155$ mg/dl n (%)	P
Infarto Aterotrombótico	67 (22,4)	19 (31,7)	38 (32,5)	0,088
Infarto Cardioembólico	110 (36,8)	23 (38,3)	38 (32,5)	
Infarto Lacunar	63 (21,1)	4 (6,7)	20 (17,1)	
Infarto Indeterminado + Inhabitual	59 (19,7)	14 (23,3)	21 (17,9)	

IC, infarto cerebral.

#### 4.4.5. Escala de Rankin modificada a los 3 meses

Los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl y aislada tenían peor evolución a los 3 meses que aquellos con glucemia <155 mg/dl. Hasta un 56,2% de los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl y un 49% de aquellos con hiperglucemia aislada  $\geq 155$  mg/dl tenían una puntuación en la ERM  $>2$  a los 3 meses, frente al 28,1% de los pacientes con niveles de glucemia capilar <155 mg/dl ( $p < 0,001$ ). La figura 33 muestra la distribución de los valores de la ERM a los tres meses.

**Figura 33:** ERM a los 3 meses considerando el desarrollo de hiperglucemia

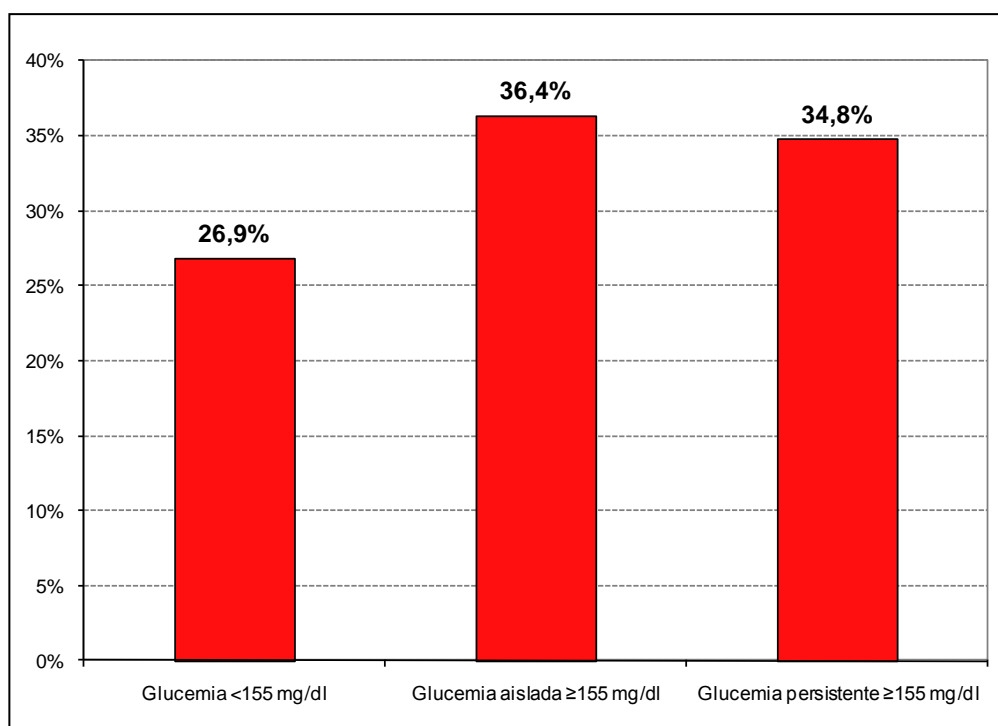


ERM, Escala de Rankin modificada.  $p < 0,0001$ .

#### 4.4.6. Deterioro neurológico precoz

Los pacientes con hiperglucemia aislada y persistente  $\geq 155$  mg/dl presentaron con mayor frecuencia DNP que aquellos con glucemia  $< 155$  mg/dl sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas ( $p = 0,291$ ) (figura 34)

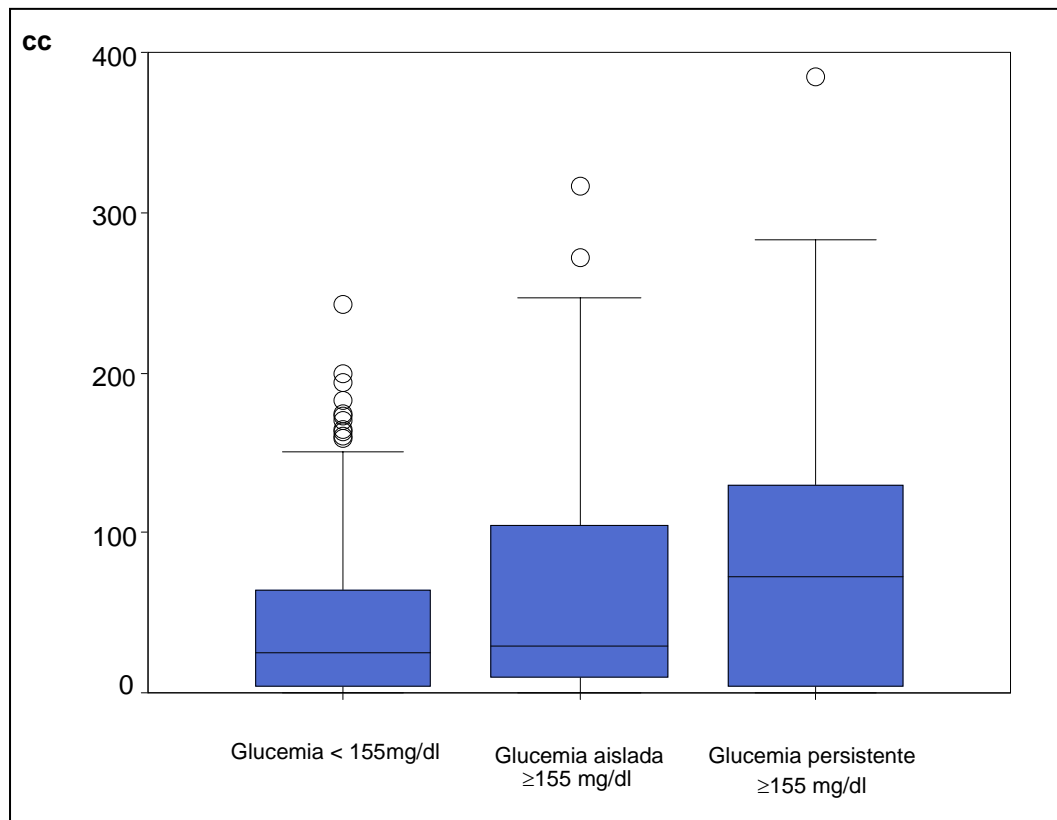
**Figura 34:** Deterioro neurológico precoz considerando el desarrollo de hiperglucemia



$p=0,291$ .

#### 4.4.7. Volumen del infarto cerebral

Los pacientes con glucemia  $< 155$  mg/dl tuvieron menor volumen de IC [mediana 25 cc; IQR (3,7; 63,7)], que los que tuvieron hiperglucemia aislada  $\geq 155$  mg/dl [29,7 cc; IQR (8,4-105,75)] y que los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl [ (mediana 72 cc; IQR 3,55-137)], siendo estadísticamente significativas las diferencias entre los pacientes con glucemia  $< 155$  mg/dl y aquellos con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl ( $p=0,003$ ) (figura 35, tabla 19).

**Figura 35:** Volumen del IC considerando el desarrollo de hiperglucemia

IC, infarto cerebral.

**Tabla 19:** Volumen del IC considerando el desarrollo de hiperglucemia

	Glucemia<155mg/dl	Hiperglucemia aislada ≥155mg/dl	Hiperglucemia persistente ≥155mg/dl	p
<b>Volumen (cc)</b>				
Mediana,Rango intercuartil	25 (3,7-63,7)	29,7 (8,4-105,75)	72 (3,55-137)	0,003

IC, infarto cerebral. p=0,003.

#### 4.4.8. Mortalidad

Analizando el riesgo de mortalidad, con el modelo de supervivencia de Cox, se observa, tras ajustar por otros factores, el riesgo asociado en función de

presentar hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl (HR 3,946) respecto a no presentar hiperglucemia (tabla 20).

**Tabla 20:** Modelo de supervivencia de Cox

	H.R.	IC 95%	p
EC en urgencias	10,202	4,03-25,826	<0,001
Hiperglucemia aislada $\geq 155$ mg/dl*	1,858	0,785-4,396	0,158
Hiperglucemia persistente $\geq 155$ mg/dl*	3,946	2,085-7,465	<0,001

H.R., Hazard ratio; IC, Intervalo de confianza; EC, escala Neurológica Canadiense. Variables no incluidas en la ecuación final en el modelo de supervivencia de Cox: edad; infarto cerebral previo; cardiopatía previa; HTA; DM; tensión arterial sistólica en urgencias; temperatura en urgencias; volumen del infarto cerebral  $>32$  cc; glucemia  $\geq 155$  mg/dl en urgencias y administración de tratamiento corrector de la hiperglucemia en las primeras 48h. \* Variable de referencia: Glucemia  $<155$  mg/dl en las primeras 48h.

En el modelo de regresión logística por pasos se puso de manifiesto que presentar hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h se asocia a una mayor mortalidad tras ajustar por gravedad del ictus en urgencias y volumen del IC (tabla 21).

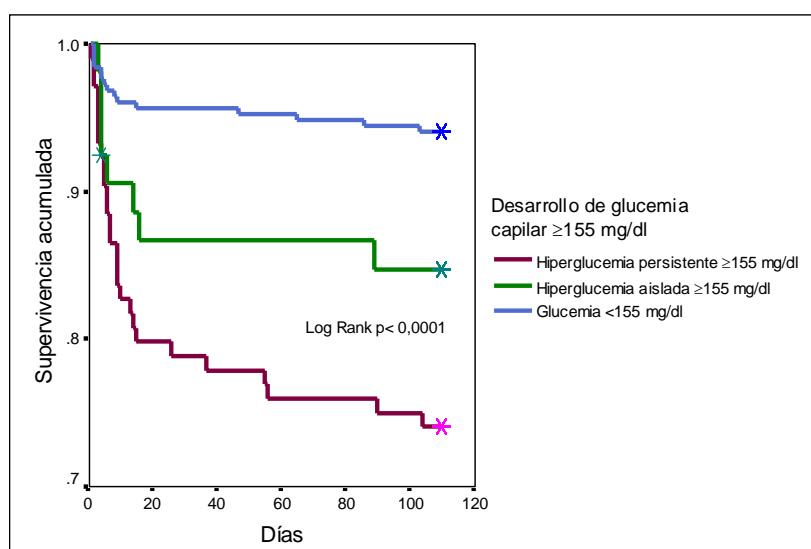
**Tabla 21:** Análisis de regresión logística. Mortalidad a los 3 meses.

	OR cruda			OR ajustada		
	p	OR	95% IC	p	OR	95% IC
HTA	0.018	2.127	1.137-3.981	-	-	-
DM	0.044	1.885	1.017-3.494	-	-	-
EC al ingreso $\leq 6$	0.000	12.972	5.030-33.453	0.002	7.329	2.037-26.361
Volumen del infarto cerebral	0.000	1.013	1.009-1.018	0.001	1.008	1.003-1.013
Hiperglucemia persistente $\geq 155$ mg/dl	0.000	4.474	2.440-8.204	0.002	3.876	1.728-8.693

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; HTA: hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; EC: escala Neurológica Canadiense.

Los pacientes con glucemia capilar  $< 155$  mg/dl presentaron unas cifras de mortalidad del 5,93 % (tiempo medio de supervivencia 105 días; 95% IC 102-108), en el grupo de pacientes con hiperglucemia aislada  $\geq 155$  mg/dl la mortalidad fue de 15,09 % (tiempo medio de supervivencia 96 días; 95% IC 86-105) y en el de aquellos con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl la mortalidad fue del 25,96% (tiempo medio de supervivencia 86 días; 95% IC 78-94) Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron diferencias estadísticamente significativas (Log-rank test  $p < 0,0001$ ) (Figura 36).

**Figura 36:** Curva de supervivencia Kaplan-Meier en función del desarrollo de hiperglucemia persistente



Log-rank test  $p < 0,0001$ .

#### 4.5. Investigar la influencia de la existencia de diabetes mellitus, conocida o no, en pacientes con infarto cerebral sobre la evolución del mismo

##### 4.5.1. Características demográficas y factores de riesgo vascular

Se determinó la HbA1c en 365 pacientes (76,7%). Se identificaron sesenta y cinco pacientes (17,8%) con DM no conocida en base a los criterios de HbA1c  $\geq 6,2\%$  y glucemia capilar  $\geq 110$  mg/dl en urgencias. Estos pacientes con DM no conocida tenían menor frecuencia de diagnóstico previo de otros factores de



riesgo como HTA (46,2 vs. 69,5%;  $p < 0,001$ ) o hipercolesterolemia (18,5 vs. 35,6%;  $p = 0,023$ ) que los pacientes con DM conocida (tabla 22).

**Tabla 22:** Características demográficas y factores de riesgo vascular considerando el diagnóstico de DM

	No DM n=182	DM conocida n=118	DM no conocida n=65	p
Edad, años	70,08 ± 10,9	71,58 ± 8,3	73,2 ± 9,9	0,082
Sexo masculino, n (%)	81 (44,5)	63 (53,4)	29 (44,6)	0,252
Antecedentes, n (%)				
HTA	85 (46,7)	82 (69,5)	30 (46,2)	<0,001
Hipercolesterolemia	44 (24,2)	42 (35,6)	12 (18,5)	0,023
Cardiopatía	66 (36,3)	49 (41,5)	30 (46,2)	0,334
Enfermedad arterial periférica	12 (6,6)	14 (11,9)	3 (4,6)	0,141
Historia previa de ECV				
IC o AIT previo	30 (16,5)	12 (10,2)	6 (9,2)	0,168
HC previa	3 (1,6)	4 (3,4)	2 (3,1)	0,599
Nefropatía	8(4,4)	10(8,5)	2(3,1)	0,204
Tabaco	52 (28,6)	40 (34)	16 (24,6)	0,336

DM, diabetes mellitus; HTA, hipertensión arterial; ECV, enfermedad cerebrovascular; AIT, ataque isquémico transitorio; IC, infarto cerebral; HC, hemorragia cerebral

#### 4.5.2. Características clínicas y radiológicas al ingreso

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas de los pacientes a su llegada a urgencias en función de la presencia del antecedente de DM o DM no conocida. (Tabla 23).

Con respecto a los hallazgos de neuroimagen, hasta un 71,4 % de los pacientes con DM no conocida presentaban uno o más signos precoces en la primera TC craneal realizada en la urgencia frente al 68,6 % de los pacientes con DM y el 92,3% de los no diabéticos, ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 23:** Características clínicas y radiológicas al ingreso considerando el diagnóstico de DM

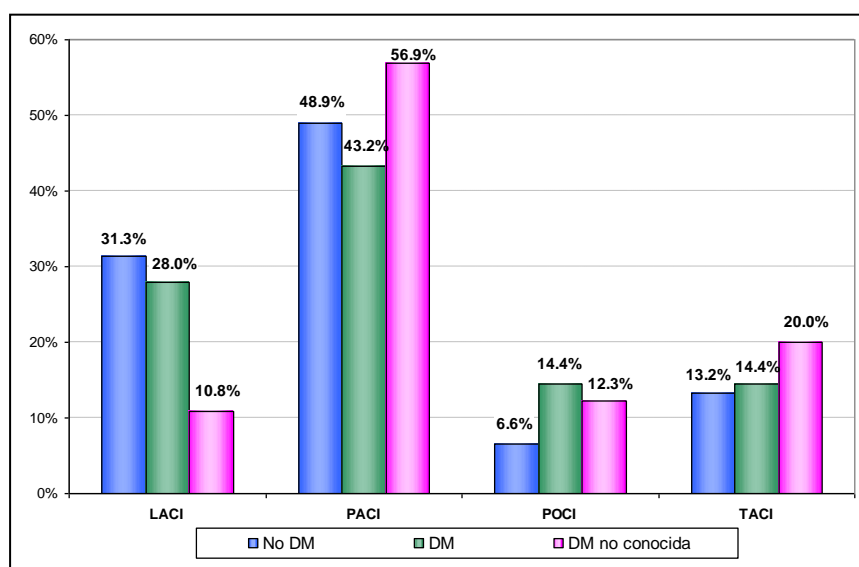
	No DM	DM conocida	DM no conocida	p
Tiempo desde el inicio de los síntomas horas, ( $\bar{X} \pm DE$ )	7,48 $\pm$ 6,2	6,04 $\pm$ 4,86	7,15 $\pm$ 5,87	0,102
TAS (Me; IQR)	160; 143 -180	162; 139,5 -182,5	164; 145,5 -180	0,506
Temperatura ( $\bar{X} \pm DE$ )	36,4 $\pm$ 0,48	36,4 $\pm$ 0,63	36,5 $\pm$ 0,55	0,538
Saturación de Oxígeno % (Me; IQR)	96; 94 - 98	96; 94,5 - 97	97,5; 96 - 99	0,517
EC (Me; IQR)	7; 5 - 8	6,5; 4,5 - 8,5	6; 3,5 - 7,5	0,14
Tiempo desde el inicio del ictus hasta TC craneal horas, ( $\bar{X} \pm DE$ )	7,47 $\pm$ 6,1	6,84 $\pm$ 4,9	7,85 $\pm$ 6,8	0,312
Signos precoces $\geq 1$ (%)	92,3	68,6	71,4	0,001

DM, diabetes mellitus;  $\bar{X}$ , media; DE, desviación estándar; TAS, tensión arterial sistólica; Me, mediana; IQR, rango intercuartil; EC, escala Neurológica Canadiense.

#### 4.5.3. Clasificación clínica-topográfica

El subtipo más frecuente en todos los grupos fue el PACI: no DM (48,9%), DM conocida (43,2%) y DM no conocida (56,9%). El segundo en frecuencia entre los pacientes con DM no conocida fue el TACI (20%), a diferencia del resto que fue el LACI ( $p=0,016$ ) (figura 37).

**Figura 37:** Clasificación Clínica-Topográfica OCSF considerando el diagnóstico de DM

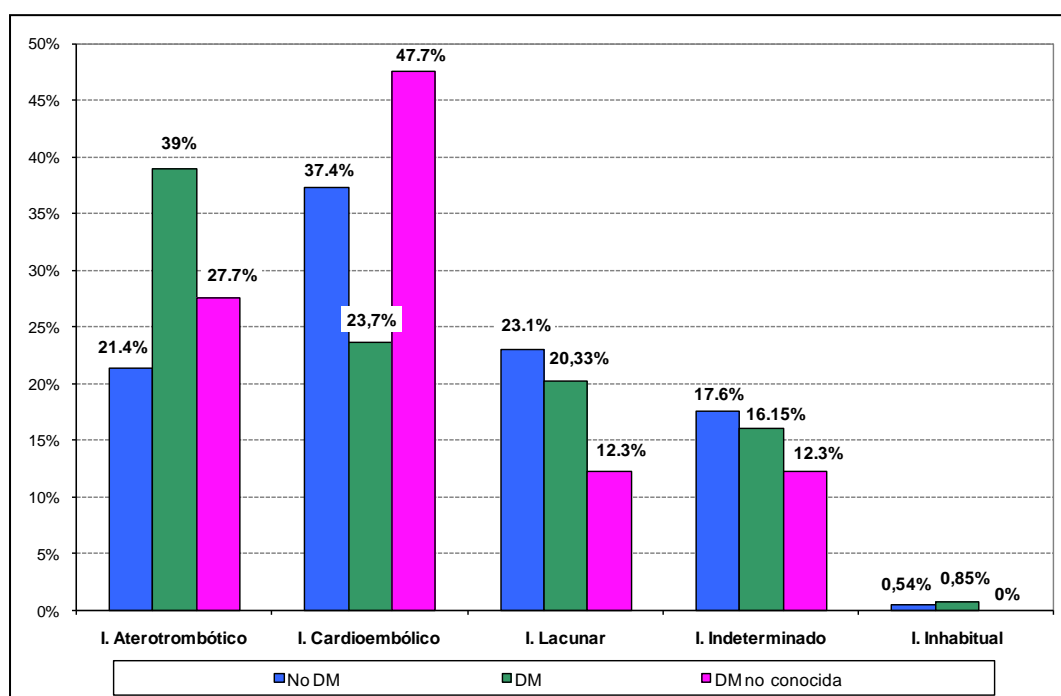


OCSF, Oxfordshire Community Stroke Project; DM, diabetes mellitus; LACI, lacunar infarction; PACI, partial anterior circulation infarct; POI, posterior circulation infarct; TACI, total anterior circulation infarct.  $p=0,016$ .

#### 4.5.4. Subtipos etiológicos de infarto cerebral

El subtipo etiológico de IC más frecuente entre los pacientes con DM no conocida fue el cardioembólico (47,7%), seguido del aterotrombótico (27,7%) y el lacunar (12,3%). Sin embargo en los pacientes con DM conocida el más frecuente fue el infarto aterotrombótico (39%) seguido del infarto cardioembólico (23,72%) y entre los pacientes no diabéticos predominó el cardioembólico seguido del infarto lacunar (23,1%) (Figura 38) (Tabla 24).

**Figura 38:** Subtipo etiológico de IC. Considerando el diagnóstico de DM



IC, infarto cerebral; DM, diabetes mellitus.

**Tabla 24:** Subtipo etiológico de IC

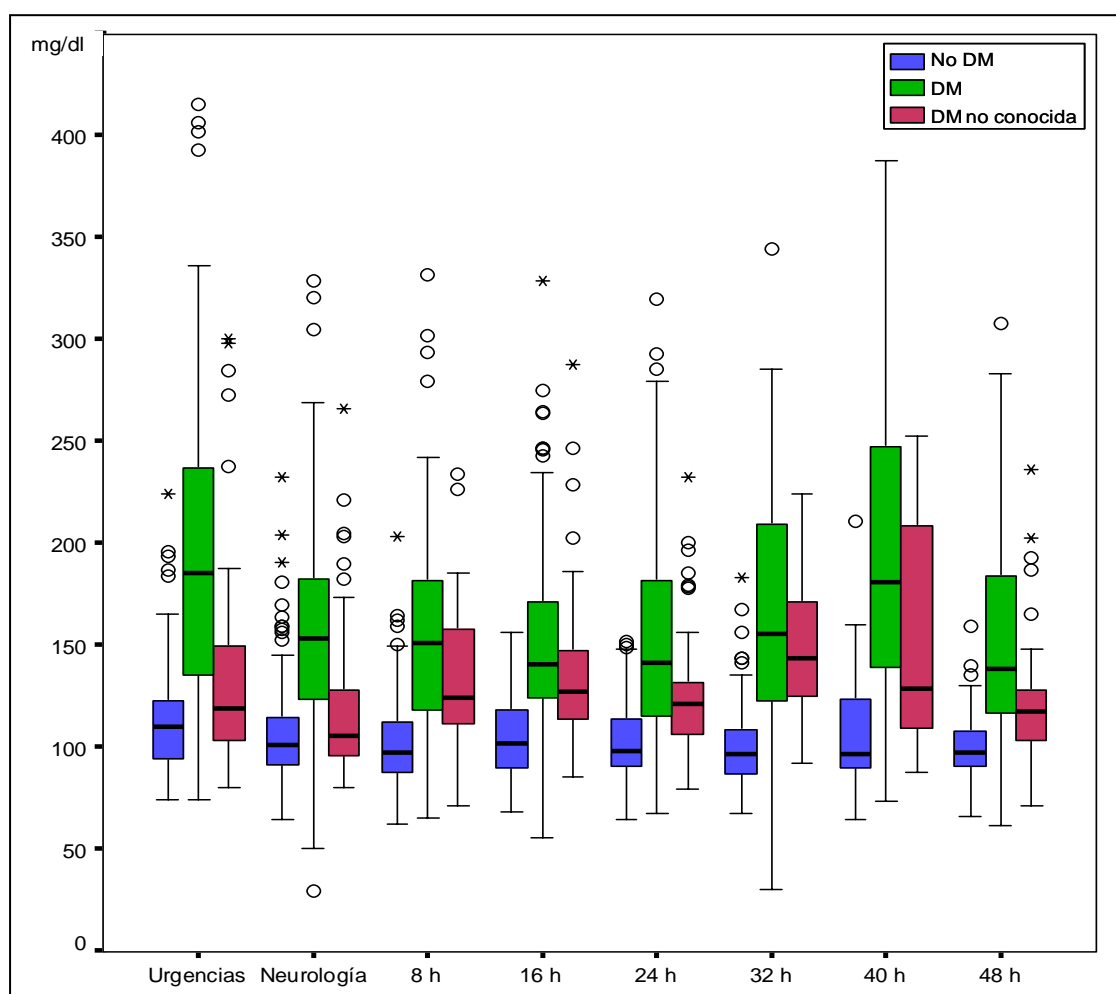
	No DM	DM	DM no conocida	p
I. Aterotrombótico	39 (21,4)	46 (39)	18 (27,7)	0.004
I. Cardioembólico	68 (37,4)	28 (23,7)	31 (47,7)	
I. Lacunar	42 (23,1)	24 (20,3)	8 (12,3)	
I. Indeterminado + Inhabitual	33 (18,1)	20 (17)	8 (12,3)	

IC, infarto cerebral; DM, diabetes mellitus; I, infarto.

#### 4.5.5. Evolución de la glucemia capilar en las primeras 48 horas tras el inicio del infarto cerebral

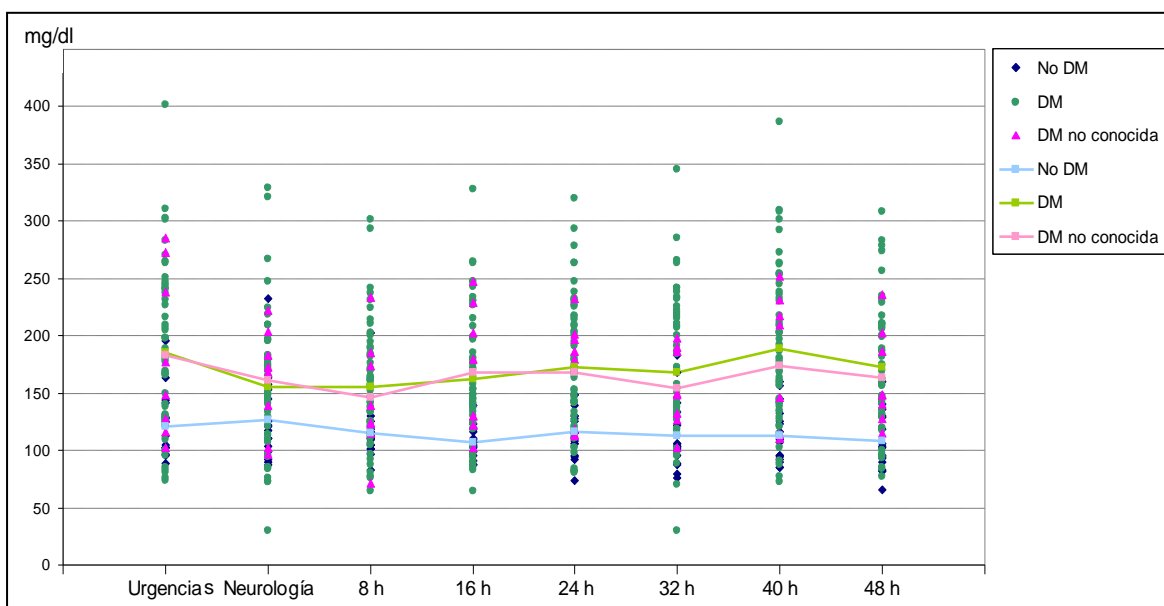
Los pacientes con antecedentes de DM y aquellos con DM no conocida presentaron niveles de glucemia capilar en urgencias significativamente mayores (194,36 mg/dl y 135,78 mg/dl respectivamente) que los pacientes sin DM (112,48 mg/dl). Éstos presentaron cifras inferiores al resto de grupos en todas las determinaciones y mantuvieron unos niveles estables de glucemia capilar. Los pacientes con diagnóstico de DM presentaron los mayores niveles de glucemia capilar, mientras que aquellos pacientes con DM no conocida tuvieron unas cifras de glucemia capilar intermedias con mayores oscilaciones ( $p < 0,0001$ ) (figuras 39 y 40).

**Figura 39:** Distribución de la glucemia capilar en las primeras 48 horas tras el IC. Considerando el diagnóstico de DM



IC, infarto cerebral; DM, diabetes mellitus.

**Figura 40:** Evolución de los niveles de glucemia capilar en las primeras 48 horas tras el IC según diagnóstico de DM



Momento de la determinación de la glucemia capilar

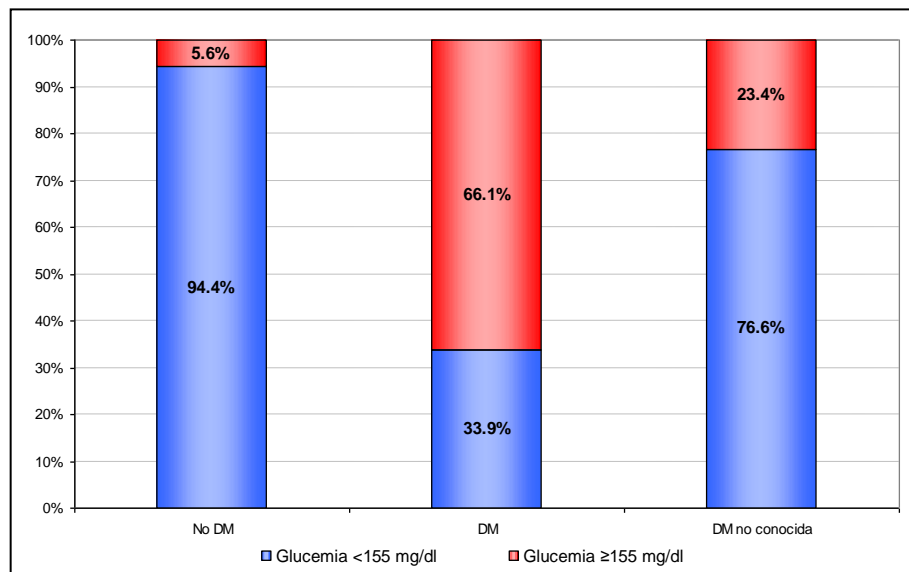
		Urgencias	Neurología	8 h	16h	24h	32h	40h	48h
No DM	Media	112,48	107,74	102,68	104,72	103,24	101,02	107,7	100,44
	DE	24,23	25,71	21,06	19,29	18,23	21,45	30,34	15,15
DM	Media	194,36	156,86	153,8	151,14	155,26	165,97	190,16	152,77
	DE	73,17	53,57	49,28	47,93	54,76	58,10	65,54	51,04
DM no conocida	Media	135,78	120,81	131,68	138,06	125,76	147,81	151,21	121,31
	DE	50,38	39,2	32,14	40,42	30,61	35,9	55,39	29,82

IC, infarto cerebral; DM, Diabetes mellitus; DE, desviación estándar.  $p < 0,0001$  (comparados la evolución a lo largo de las primeras 48 h de la glucemia entre pacientes sin DM, DM y DM no conocida con los niveles de la urgencia).

El 66,1% de los pacientes con DM presentaron niveles de glucemia  $\geq 155$  mg/dl en urgencias frente al 23,4% de los pacientes con DM no conocida y sólo el 5,6% de los pacientes no diabéticos (figura 41).

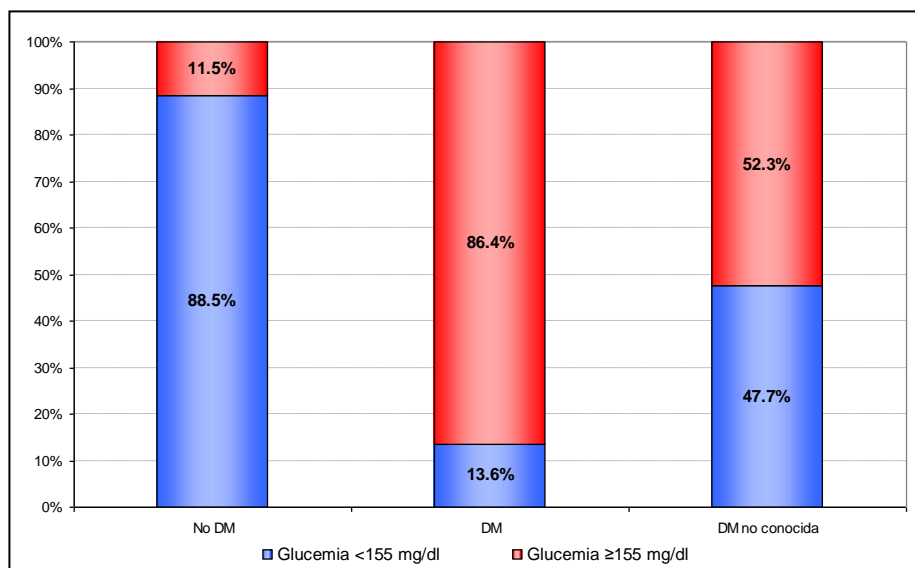
Cuando se considera el desarrollo de hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h, hasta el 86,4% de los pacientes con diagnóstico de DM lo presentaron, frente al 52,3% de los pacientes con DM no conocida y el 11,5% de los no diabéticos (Figura 42).

**Figura 41:** Frecuencia de glucemia capilar en urgencias  $\geq 155$  mg/dl según diagnóstico de DM



DM, diabetes mellitus.  $p < 0,0001$ .

**Figura 42:** Frecuencia de glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas tras el IC según diagnóstico de DM



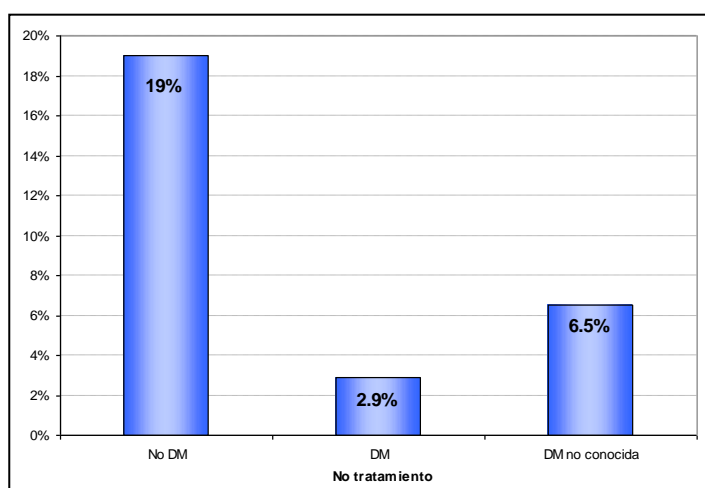
IC, infarto cerebral; DM, diabetes mellitus.  $p < 0,0001$ .

#### 4.5.6. Hiperglucemia persistente $\geq 155$ mg/dl y tratamiento corrector de la hiperglucemia

Se observaron diferencias significativas en el manejo de la hiperglucemia en la fase aguda del ictus relacionadas con el diagnóstico previo de DM. Así, los

pacientes con antecedentes de DM recibieron con mayor frecuencia tratamiento corrector cuando presentaban niveles de glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl. Sin embargo, no se trató igualmente esta situación en los pacientes sin este antecedente, con un porcentaje de pacientes no tratados de 19% en el grupo de no DM y de 6,5% en el de DM no conocida ( $p=0,016$ ) (Figura 43).

**Figura 43:** Porcentaje de pacientes con hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl que no recibieron tratamiento corrector durante las primeras 48 horas tras el IC



IC, infarto cerebral; DM, diabetes mellitus.  $p=0,016$ .

En el análisis de regresión logística, el no tener diagnóstico previo de DM (incluyendo los casos de DM no conocida) se asoció a un riesgo 3 veces superior de no recibir tratamiento corrector, incluso tras ajustarlo por el nivel de hiperglucemia (tabla 25).

Además, un 72,9% de los pacientes con antecedentes de DM, un 23,1% de los pacientes con DM no conocida y el 3,8% de los pacientes sin DM presentaron hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl ( $p<0,001$ ).

**Tabla 25:** Análisis de regresión logística. Riesgo de no recibir tratamiento corrector de la hiperglucemia

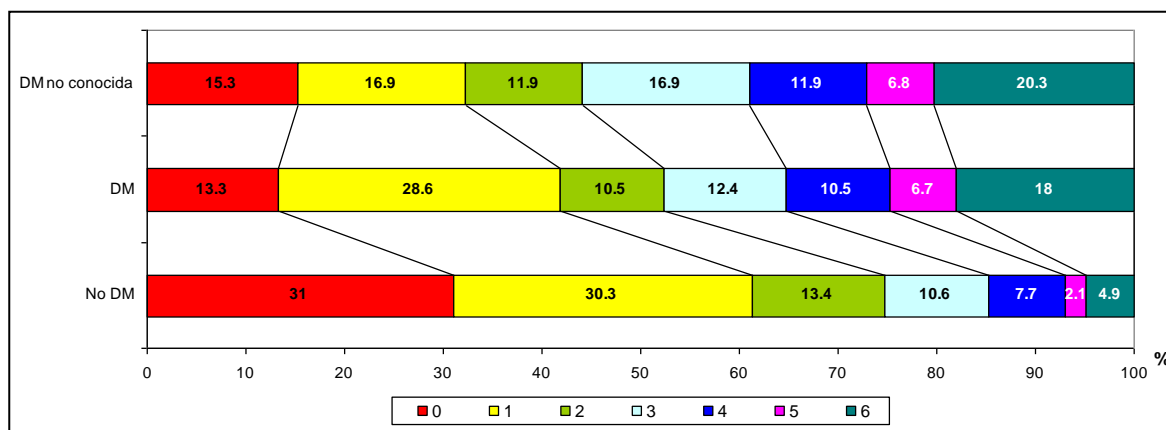
	OR cruda	95%IC	p	OR ajustada	95%IC	p
No antecedente de DM	9,727	5,056-18,716	<0,001	3,263	1,553-6,859	0,002
Glucemia capilar $\geq 155$ mg/dl	0,91	0,054-0,155	<0,001	0,148	0,083-0,266	<0,001

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; DM, diabetes mellitus.

#### 4.5.7. Escala de Rankin modificada a los 3 meses

Los pacientes con DM conocida y aquellos con DM no conocida tenían peor evolución a los 3 meses que los no diabéticos ( $p=0,002$ ). Hasta un 47,6% de los pacientes con DM y un 55,9% de los pacientes con DM no conocida tenían una ERM  $>2$  a los tres meses frente al 25,3% de los pacientes sin DM (figura 44).

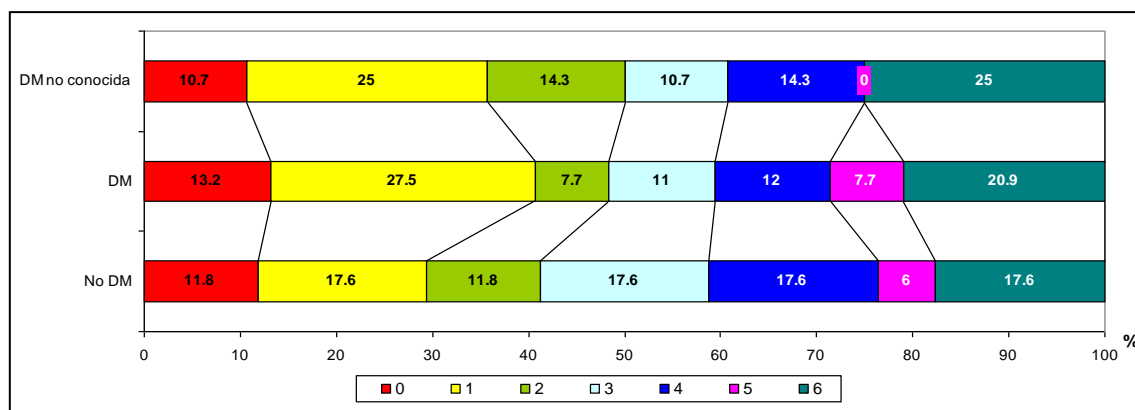
**Figura 44:** ERM a los 3 meses. Considerando el diagnóstico de DM



ERM, Escala de Rankin modificada; DM, diabetes mellitus.  $p=0,002$ ; toda la muestra y comparación entre los pacientes con DM conocida, DM no conocida y aquellos sin DM.

Sin embargo, estas diferencias desaparecieron tras ajustar por la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h. De tal forma que hasta un 51,6% de los pacientes con DM, un 50% de los pacientes con DM no conocida y un 58,8% de aquellos sin DM tenían una ERM  $>2$  a los tres meses,  $p=0,954$ . La figura 45 muestra la distribución de los valores de la ERM a los tres meses según el diagnóstico de DM y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h.

**Figura 45:** ERM a los 3 meses. Pacientes con glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas considerando el diagnóstico de DM



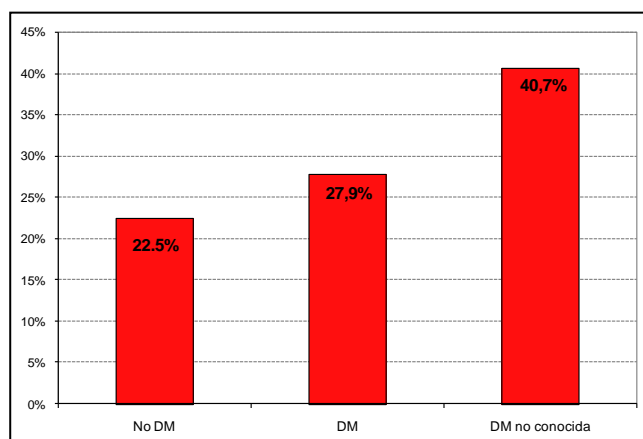
ERM, Escala de Rankin modificada; DM, diabetes mellitus.  $p=0,954$ .



#### 4.5.8. Deterioro neurológico precoz

Los pacientes con DM no conocida presentaron una mayor tendencia a desarrollo de DNP (40,7%) que los pacientes con DM conocida (27,9%) y los no DM (22,5%), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,161$ ) (figura 46)

**Figura 46:** Deterioro neurológico precoz (%)

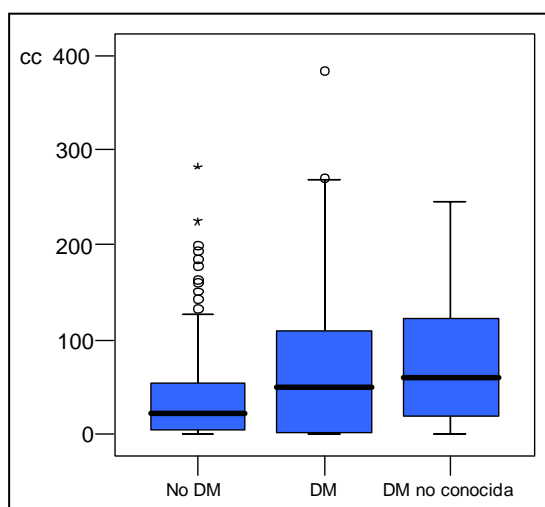


DM, diabetes mellitus.  $p=0,161$ .

#### 4.5.9. Volumen del infarto cerebral

Los pacientes con DM no conocida tuvieron mayor volumen de infarto que los que tenían diagnóstico previo de DM (mediana 60,8; IQR [17,3; 122,4] vs. 49,2; IQR [2-110,6]) y que los pacientes sin DM (mediana 22,2; IQR 3,7-55)  $p<0,001$  (figura 47, tabla 26).

**Figura 47:** Volumen de infarto cerebral según el diagnóstico de DM.



DM, diabetes mellitus.  $p<0,001$ .

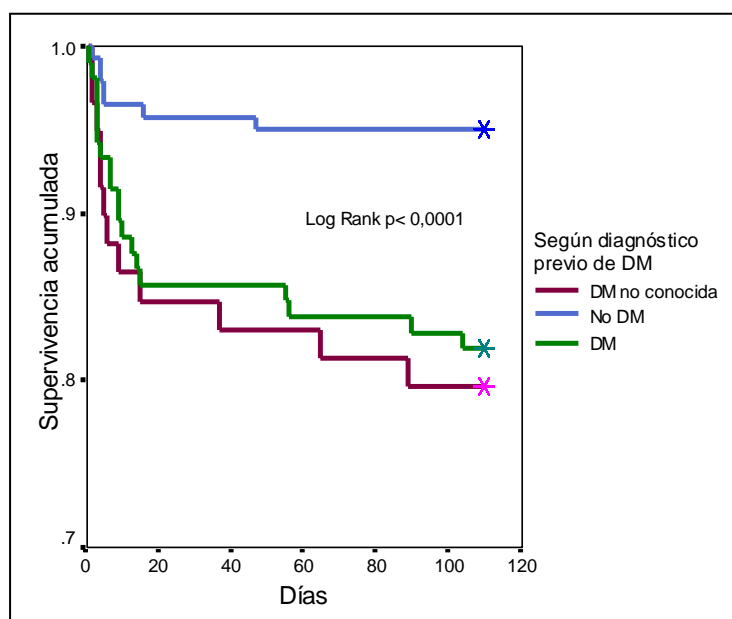
**Tabla 26:** Volumen del IC según el diagnóstico de DM

	No DM	DM conocida	DM no conocida	p
Volumen (cc)				
Mediana, Rango intercuartil	22,2 (3,7-55)	49,2 (2-110,6)	60,8 (17,3-122,4)	<0,001

IC, infarto cerebral; DM, diabetes mellitus.

#### 4.5.10. Mortalidad

Los pacientes con DM y con DM no conocida presentaron unas cifras de mortalidad similares, 18% y 20,3% respectivamente, a diferencia de los pacientes sin DM en los que fue de 4,9% (figura 48).

**Figura 48:** Curva de supervivencia Kaplan-Meier en función del diagnóstico previo de DM

DM, diabetes mellitus. Log-rank test  $p < 0,0001$

Sin embargo, cuando se analiza el grupo de pacientes con hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas, estas diferencias desaparecen (DM, 20,9%; DM no conocida, 25% y no DM 17,6%;  $p = 0,21$ ).

Si analizamos con un modelo multivariante de Cox, observamos que no es el hecho de tener DM o DM no conocida lo que implica una mayor mortalidad sino el tener hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h del ingreso (tabla 27).

**Tabla 27:** Modelo de supervivencia de Cox

	H.R.	IC 95%	p
No DM			0,115
DM conocida	1,653	0,578-4,722	0,348
DM no conocida	2,733	0,992-7,532	0,052
Glucemia capilar máxima $\geq 155$ mg/dl	3,321	1,341-8,225	0,009

H.R., Hazard ratio; IC, Intervalo de confianza; DM, diabetes mellitus

---

## 5. DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

Este estudio ha demostrado cual es el nivel de glucemia capilar predictor de mala evolución en el ictus isquémico agudo, estableciendo que la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h se asocia a un mayor riesgo de mal pronóstico en los pacientes con IC, independientemente de la edad, gravedad del ictus y volumen del IC. El punto de corte que se ha elegido ha sido aquel en el que la suma de sensibilidad y especificidad fue máxima, de tal forma que se le da el mismo peso a los falsos positivos y falsos negativos. Que el valor predictivo sea modesto (sensibilidad 53%, especificidad 73%) podría estar relacionado, al menos en parte, con la alta proporción de pacientes con IC con hiperglucemia en la fase aguda. Sin embargo, el hecho de que tanto el modelo de regresión logística como el árbol exploratorio confirmen el papel independiente de la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h refuerza el valor de este punto de corte.

También se demuestra la superioridad de la glucemia capilar máxima en las primeras 48h sobre la determinación aislada de la glucemia en urgencias como valor predictor de mal pronóstico. La mayoría de los estudios previos han empleado determinaciones de glucemia en urgencias, pero hay que tener en cuenta que la glucemia es una variable fisiológica dinámica, y es razonable pensar que los efectos deletéreos de la hiperglucemia persisten más allá de las primeras horas del inicio del ictus, de tal manera que debería evaluarse también en los primeros días tras el inicio de los síntomas. En este sentido, un estudio retrospectivo observó un incremento sostenido de los niveles de glucemia en las primeras 12 h, que aparecía en todos los subtipos de ictus y que era de mayor cuantía en los pacientes más graves<sup>177</sup>.

El desarrollo de dispositivos de monitorización continua de la glucemia ha mejorado la comprensión de la hiperglucemia postictus. Un reciente estudio con

monitorización continua de la glucemia mostró que la hiperglucemia es frecuente y prolongada, a pesar del tratamiento según las directrices actuales, en los pacientes con ictus agudo, identificando dos periodos de hiperglucemia: uno precoz en las primeras 8 horas, que afecta al 100% de los pacientes con DM y hasta el 50% de los pacientes no diabéticos, y otro tardío, que ocurre entre las 48 y 88 horas tras el inicio de los síntomas del ictus, afectando al 78% de los pacientes con DM y al 27% de los no diabéticos<sup>178</sup>. La evidencia clínica y experimental sugiere que la hiperglucemia afecta al remodelado arterial<sup>179-181</sup>, disminuye el umbral isquémico neuronal<sup>182-184</sup> y aumenta el volumen del infarto en la isquemia focal<sup>161,185</sup>. Las concentraciones de glucosa en suero se encuentran elevadas en el paciente que sufre un ictus y, diversos estudios han cifrado su presencia en cerca del 40-70% de los casos<sup>30</sup>. Estas cifras son similares a la proporción de hiperglucemia presente en el paciente crítico o con infarto de miocardio<sup>186-188</sup>. Además se ha demostrado que se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad en el paciente quirúrgico<sup>188-193</sup> y se ha relacionado con un incremento del riesgo de ictus perioperatorio, infarto de miocardio y muerte en la endarterectomía carotídea<sup>194</sup>.

Estudios realizados en modelos de experimentación animal han demostrado que los animales de laboratorio sometidos a concentraciones elevadas de glucosa tienen peor recuperación, probablemente debido a la mayor acumulación de lactato y a unos índices de supervivencia inferiores de las neuronas que se encuentran en el área de penumbra<sup>61</sup>. Esto, junto con otros datos como el aumento de las concentraciones de glutamato como resultado de la hiperglucemia, conduce a pensar que la presencia de glucosa en concentraciones elevadas en el cerebro provoca daños irreversibles<sup>54</sup>. Por otro lado, atendiendo a los estudios clínicos que venimos citando a lo largo de este trabajo, se ha demostrado que la hiperglucemia es un factor predictor independiente de mal pronóstico<sup>30,71</sup>, y que el control de la glucemia en las primeras 48 horas de hospitalización tras el ictus incrementa las posibilidades de supervivencia<sup>195</sup>. E incluso se ha llegado a constatar que este efecto es independiente de la gravedad del ictus. Además se ha señalado que la hiperglucemia se asocia a concentraciones elevadas de lactato en estudios realizados con resonancia magnética espectroscópica<sup>79</sup> y a crecimiento del IC, independientemente de otros factores pronósticos<sup>161</sup>.

Una limitación de los estudios previos sobre la influencia de la hiperglucemia en el pronóstico de los pacientes con ictus es la propia definición de hiperglucemia, ya que la mayoría de ellos han utilizado niveles arbitrarios predefinidos que varían entre  $> 6.0$  mmol/L (108 mg/dl) a  $\geq 8$  mmol/L (144 mg/dl)<sup>30,71,72,74,100,141,161,196-198</sup>.

En nuestro conocimiento, este estudio es el primero diseñado específicamente con el objetivo de encontrar el umbral de glucemia capilar máxima asociado a mal pronóstico en los pacientes con IC. Por tanto, puede verse tanto como una confirmación o validación de la capacidad predictora de los niveles elevados de glucemia capilar, así como un análisis exploratorio del mejor punto de corte o umbral pronóstico. Se han realizado algunas aproximaciones para encontrar el nivel óptimo tanto de glucemia en urgencias como de glucemia media. En un estudio multicéntrico, la glucemia en urgencias  $>9.2$  mmol/l (166 mg/dl) en pacientes sin diabetes se asoció a un incremento mayor de 4 veces en la mortalidad, en comparación con los pacientes con glucemia  $<5.7$  mmol/L (103 mg/dl)<sup>199</sup>. Por otra parte, en otro estudio, la glucemia media superior a 10.3 mmol/l (185 mg/dl) predijo la mortalidad a 30 días en los pacientes diabéticos y la glucemia superior a 6.3 mmol/l (113 mg/dl) en los no diabéticos<sup>200</sup>. Sin embargo, el nivel de glucemia media no parece tener utilidad práctica para orientar el manejo terapéutico, y son varias las limitaciones que presenta la interpretación de la glucemia en urgencias pues la mayoría de los estudios han empleado valores aleatorios de glucemia en urgencias, mientras que otros autores han determinado la glucemia en ayunas obtenida a la mañana siguiente tras el ingreso<sup>28</sup>. Por otra parte, casi el 18% de los pacientes con niveles normales de glucemia en urgencias puede desarrollar hiperglucemia más tarde, como hemos demostrado, lo que puede condicionar el pronóstico.

Como decíamos previamente, el desarrollo de dispositivos de monitorización continua de glucemia ha mejorado el conocimiento de la hiperglucemia tras el ictus, facilitando no sólo su detección sino también la evaluación de su perfil temporal. Pero, aunque representan una herramienta útil en la investigación clínica, la extensión de su uso a la práctica clínica diaria, actualmente, no es factible; es más, se han descrito complicaciones hemorrágicas locales en los pacientes tratados con fibrinólisis intravenosa a los que se implantó este tipo de dispositivos de monitorización continua de la glucemia<sup>178</sup>. Por tanto,

las determinaciones repetidas de glucemia capilar son todavía la forma más común de monitorizar los niveles de glucosa en la práctica clínica.

En nuestro estudio, tanto la glucemia en urgencias como la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h se asociaron de forma significativa con mal pronóstico a los 3 meses, pero el análisis de regresión logística mostró la superioridad de la glucemia capilar máxima en las primeras 48h sobre la determinación aislada de la glucemia en urgencias. Este acercamiento es más relevante desde el punto de vista terapéutico ya que este punto podría ser tomado como nivel a partir del cual comenzar tratamiento activo con insulina.

En la actualidad existen discrepancias en las recomendaciones de manejo de la hiperglucemia en la fase aguda del ictus entre las diferentes guías internacionales. Así, las recomendaciones de la European Stroke Organisation (ESO) aconsejan iniciar el tratamiento con insulina cuando la hiperglucemia es superior a 180 mg/dl (10 mmol/l)<sup>201</sup> y las de la American Stroke Association (ASA) recomendaban en su guía del año 2003 como un objetivo razonable evitar la hiperglucemia  $>300$  mg/dl ( $>16.6$  mmol/l)<sup>202</sup>. Sin embargo, en su versión de 2007 introduce un cambio, recomendando como nivel a partir del cual iniciar tratamiento con insulina 140-185 mg/dl (7,7 a 10,2 mmol/l)<sup>203</sup>. Estas recomendaciones están basadas únicamente en un consenso entre diferentes autores, ya que hasta el momento los datos basados en estudios prospectivos son escasos. Este estudio, al demostrar que la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl es el umbral que condiciona un mal pronóstico, viene a suplir esta carencia y podría ayudar a establecer mejor las recomendaciones sobre el manejo de los niveles de hiperglucemia en el ictus. En este sentido se han recogido datos del estudio GLIA<sup>204</sup> en la última guía de manejo del ictus de la American Heart Association (AHA)<sup>205</sup>, y tras su publicación<sup>206</sup>, también comienza a ser tenido en cuenta por otros grupos de estudio<sup>207</sup>.

En cualquier caso, no debemos olvidar que el adecuado control de la hiperglucemia y de otras variables fisiológicas como la tensión arterial, temperatura corporal, y saturación de oxígeno, procurando mantener la homeostasis, en lo que se ha denominado cerebroprotección no farmacológica, es la base del tratamiento del ictus agudo<sup>204,208</sup>.



Tenemos que reconocer varias limitaciones de nuestro estudio. Este es un estudio multicéntrico realizado en España y los resultados no representan necesariamente un valor generalizable en todas las poblaciones. Otra limitación es que se trata de un estudio observacional y aunque hemos hallado una asociación negativa entre los niveles de glucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h y el estado funcional al alta no se llevó a cabo una intervención sistematizada para reducir los niveles de glucosa en sangre. Por tanto, la sugerencia implícita de evitar que la glucemia capilar alcance niveles  $\geq 155$  mg/dl debería ser refrendada con un estudio de intervención terapéutica.

Se ha descrito que hasta el 40% de los pacientes con ictus agudo desarrollan DNP, empeorando el pronóstico<sup>209</sup>. En nuestro estudio el 19,53% de los pacientes presentaron DNP. Este resultado puede deberse, en parte, a que todos los pacientes fueron atendidos, en la fase aguda del IC, en unidades de ictus. Es un hecho ampliamente demostrado la eficacia de dichas unidades<sup>23,210,211</sup>, en la reducción de la morbilidad y la mortalidad-dependencia de los pacientes con ictus, frente a los cuidados que reciben los atendidos en salas de hospitalización convencional. Diversos estudios han investigado los factores clínicos y radiológicos implicados en el desarrollo de DNP en el IC. Así, atendiendo a las características clínicas, el DNP se ha relacionado, con el antecedente de DM<sup>212</sup>, de FA<sup>213</sup>, la gravedad inicial del ictus<sup>214</sup>, el tiempo en acudir al hospital<sup>213,215</sup>, el subtipo etiológico de ictus<sup>216-218</sup>, niveles elevados de glucemia capilar al ingreso<sup>157,219-221</sup>, niveles de citoquinas inflamatorias<sup>220</sup>, cifras de tensión arterial<sup>222-224</sup>, temperatura elevada<sup>220</sup> y recibir atención médica en unidades convencionales<sup>225</sup>, entre otras. Sobre las características radiológicas, la presencia de estenosis u oclusión de grandes vasos<sup>216,219,221,226-229</sup>, de una hipodensidad superior al 33% en el territorio de la ACM en la TC craneal, el signo de la ACM hiperdensa y el edema cerebral se asociaron con el desarrollo de DNP<sup>209</sup>. En el análisis que se ha realizado a los pacientes con DNP se observa que aquellos que lo desarrollan presentaron mayor gravedad al ingreso (mediana de EC de 6), mayor temperatura corporal media ( $36,55^{\circ}\text{C} \pm 0,65$ ) y mayor porcentaje de signos precoces (uno o más) en la TC craneal inicial. No se encontraron diferencias significativas en la TAS al ingreso entre los pacientes con o sin DNP. Un mayor porcentaje de pacientes con glucemia capilar de urgencias  $\geq 155$  mg/dl desarrollaron DNP (39,7%) que aquellos con niveles  $< 155$  mg/dl

(27,3%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, y tampoco se observaron diferencias cuando se consideró el desarrollo de DNP en función de la presencia de hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h. Hemos constatado que los pacientes que desarrollaron DNP tuvieron una peor evolución a los 3 meses, presentando hasta un 62,5% una ERm  $>2$  frente al 28,3% de los pacientes sin DNP. Pero fue la combinación de hiperglucemia y DNP lo que se asoció de forma significativa a peor evolución y mayor mortalidad con un 85,7% de ERm  $>2$  frente al 25% de pacientes sin DNP ni hiperglucemia.

Como ya venimos planteando, son numerosos los estudios experimentales y clínicos que han investigado la influencia de la hiperglucemia en la isquemia cerebral focal. Si bien un pequeño número de estudios experimentales han demostrado que la hiperglucemia puede disminuir el tamaño del infarto y mejorar el estado funcional<sup>230-232</sup>, son más los estudios experimentales sobre la hiperglucemia en la isquemia cerebral focal que han revelado mayor daño tisular acompañado de un aumento en el tamaño del infarto y peores resultados clínicos<sup>32,231,233-236</sup>. A pesar de estas diferencias en los resultados de estudios experimentales, desde el punto de vista clínico está bien establecida la relación entre la presencia de hiperglucemia y su influencia en el volumen del IC. En relación con los niveles que se asocian a este mal pronóstico hay discrepancias respecto al momento de máxima influencia de estos niveles elevados de glucemia sobre el IC. Así, hay grupos que han puesto de manifiesto el valor de la hiperglucemia en las primeras 24 horas o en el momento de su atención en urgencias<sup>73,237</sup>. Los pacientes con glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h presentaron mayor volumen de IC que aquellos con glucemia por debajo de esta cifra, siendo la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h factor predictor independiente de mayor volumen de infarto tras ajustar por otros factores.

Nuestro estudio demuestra también, que la hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg / dl es frecuente en pacientes con IC agudo, que afecta al 25% de ellos, estando presente en hasta un 18% de los pacientes con niveles iniciales normales de glucemia en urgencias. Los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl tenían peor evolución a los 3 meses que el resto y además presentaron mayor volumen de IC. Analizando el riesgo de mortalidad, se observa

que la hiperglucemia persistente aumenta en casi cuatro veces este riesgo respecto a no presentarla. Otros autores también han observado que ésta se ha asociado con mortalidad precoz<sup>177</sup>, con mayor volumen del IC y peor evolución a corto plazo<sup>161</sup> aunque sin detallar el umbral de glucemia.

Dado que se asocia con mayor mortalidad deberían monitorizarse los niveles de glucemia capilar independientemente de la glucemia que presente el paciente en urgencias. Aunque no parecen existir dudas sobre el mal pronóstico de la hiperglucemia en el IC agudo todavía no existe un manejo óptimo de la misma. En un análisis retrospectivo de 656 pacientes hospitalizados con IC agudo, hasta el 43% de los pacientes con hiperglucemia no recibió tratamiento durante la estancia hospitalaria, el 10% sólo recibieron fármacos hipoglucemiantes orales y únicamente el 13% recibió insulina<sup>72</sup>. Sin embargo, nos gustaría destacar que en nuestro estudio hasta un 83% de los pacientes con hiperglucemia recibieron algún tratamiento corrector, y aquellos que presentaron hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl recibieron hasta en un 97,5% tratamiento y sólo tres pacientes no recibieron tratamiento. Esta alta adherencia al manejo del ictus agudo acorde con las guías clínicas puede deberse a lo que previamente comentábamos, nuestro estudio ha sido llevado a cabo en unidades de ictus, lo que refuerza su rigor e interés. Aunque cabría esperar que el tratamiento corrector de hiperglucemia condujera a unos niveles óptimos de ésta en los pacientes con IC agudo, esto no se cumple en hasta un 40% de los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl. Como explicación a esto podría encontrarse el que los pacientes reciben dosis de insulina inferiores a las que realmente necesitan, la administración de insulina rápida o de acción corta en forma de pulso en lugar de un efecto continuo y largo de la insulina de acción prolongada según los requerimientos basales, o la existencia de resistencia a la insulina en pacientes IC agudo. Nuestro estudio no fue diseñado para responder a estas preguntas, además, la administración del tratamiento para reducir la glucemia fue a criterio del médico responsable y englobó la insulina por vía intravenosa o subcutánea e hipoglucemiantes orales. Las actuales guías internacionales de tratamiento del ictus agudo no especifican qué tipo o qué dosis de insulina debe administrarse.

Los principales ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento de la hiperglucemia en el ictus agudo se han centrado más en la reducción intensiva de la glucemia que en la normalización de los niveles. Este

enfoque podría verse favorecido por los resultados sobre la actuación en el enfermo crítico<sup>238</sup> y en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>186</sup> en los cuales la reducción intensiva de los niveles de glucemia se asoció con beneficios significativos en los datos de morbilidad. Sin embargo, los últimos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han fracasado en la confirmación de los efectos beneficiosos<sup>187,239,240</sup>. Además, un ensayo clínico multicéntrico realizado en unidades de cuidados intensivos ha informado recientemente de un aumento en el riesgo de muerte en el grupo de reducción intensiva de los niveles de glucemia (objetivo de 81-108 mg /dl), que no se observó en el grupo con el objetivo de < 180 mg / dl<sup>241</sup>. Varios estudios piloto diseñados para demostrar la viabilidad y la seguridad de la terapia con insulina en pacientes con IC agudo han mostrado su buena tolerancia sin eventos adversos significativos<sup>242-245</sup>. Dos de ellos han apuntado, también, un posible efecto beneficioso sobre la recuperación tras el ictus. En el estudio *Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke* (THIS) en el que se redujeron con insulina intravenosa continua niveles altos de glucemia en 46 pacientes, con valores basales de glucemia  $\geq 150$  mg/dl, se encontró una tendencia no significativa a mejorar los resultados neurológicos en el grupo de tratamiento agresivo con un nivel de glucemia como objetivo <130 mg / dl<sup>243</sup>. Y más recientemente, se han publicado los resultados del *Glucose Regulation in Acute Stroke Patients* (GRASP). Este estudio también confirmó la seguridad y la viabilidad de las infusiones de insulina en pacientes con IC agudo, pero sin diferencias significativas en la recuperación tras el ictus en el análisis de exploración de eficacia realizado. Aunque señala una tendencia a presentar mejores resultados el grupo de control estricto en comparación con el grupo de control cuando el análisis se limitaba a los pacientes con glucemia basal  $\geq 150$  mg / dl<sup>244</sup>.

Pero, hasta la fecha, sólo un ensayo amplio ha analizado la eficacia de la reducción intensiva de la glucemia en pacientes con ictus. El estudio llamado *The United Kingdom Glucose Insulin in Stroke Trial* (GIST-UK) ha fracasado en el objetivo principal de demostrar que el tratamiento con infusiones de glucosa-insulina-potasio con el objetivo de 4-7 mmol/l de glucemia (72-126 mg/dl) podría tener un beneficio clínico significativo sobre la mortalidad por ictus<sup>246</sup>. Si bien existen limitaciones metodológicas que restringen la interpretación de estos resultados: no se cumplió el reclutamiento del total de la muestra previamente

calculada que permita obtener un adecuado poder estadístico, muchos de los pacientes incluidos tenían unos valores basales de glucemia <150 mg/dl y los niveles de glucosa en sangre se redujeron sólo 0,6 mmol/l.

Sin embargo, otra cuestión polémica de los ensayos clínicos anteriormente referidos es la definición del estándar de control de la glucosa. Las discrepancias en relación con las directrices internacionales se han señalado antes, y los estudios de intervención sobre el ictus agudo también han utilizado diferentes enfoques en el "tratamiento estándar". De tal forma que, dependiendo del estudio, los pacientes en el grupo control recibieron insulina subcutánea actrapid si la glucemia capilar era superior a 15 mmol / l (270 mg/dl) en dos o más lecturas consecutivas<sup>242</sup> o insulina regular subcutánea cuando los valores de glucemia eran superiores a 11,1 mmol/l (200 mg / dl)<sup>243</sup> o por encima de 17 mmol / l (306 mg/dl) si el médico que atendía al paciente lo consideraba apropiado<sup>246</sup>. Así, los resultados de la reducción intensiva de la glucemia en pacientes con ictus son controvertidos. La siguiente pregunta es si el tratamiento convencional para la normalización de la glucemia podría evitar los efectos deletéreos de la hiperglucemia en pacientes con IC agudo. Este efecto ha sido sugerido en un análisis retrospectivo basado en la revisión de las historias médicas de 960 pacientes ingresados por ictus agudo. Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos en función de los niveles de glucemia en urgencias y a las 24-48 h: euglicémico persistente (urgencias y 24-48h con niveles de glucosa normales), glucemia no controlada (inicialmente euglicémico con niveles de glucosa >130 mg / dl en las 48 horas), hiperglucemia persistente ( las determinaciones de urgencias y de 24-48 horas >130 mg/dl); glucemia controlada (los niveles de ingreso >130 mg / dl y 24-48 horas los niveles de glucosa normales). El análisis de la mortalidad intrahospitalaria demostró que los pacientes con glucemia controlada tenían una mortalidad significativamente menor (1,8%) que los que pertenecían al grupo de hiperglicemia persistente (7,7%) y similar al grupo de euglicemia persistente (1,3%), lo que sugiere que la normalización de los niveles de glucosa en la sangre pueden conferir un beneficio de supervivencia en los pacientes con IC<sup>195</sup>.

Por otra parte, se ha relacionado el antecedente de DM con una peor evolución de los pacientes<sup>117-119</sup>, con mayor mortalidad y peor estado funcional al alta. Pero no está completamente aclarado qué factores influyen en este peor

pronóstico. Por un lado se ha señalado que sería el propio antecedente de DM lo que determinaría una mayor gravedad al ingreso, que estaría relacionada con una peor tolerancia del tejido cerebral del paciente diabético a la lesión isquémica, siendo frecuente la presencia de infartos cerebrales silentes o leucoencefalopatía vascular en estos pacientes. Sin embargo, estudios observacionales que han evaluado la gravedad al ingreso mediante la escala Escandinava de ictus<sup>117</sup> y parámetros del Registro de Ictus de Lausanne (disminución del nivel de conciencia, afasia, disartria, hemianopsia, déficit motor y sensitivo)<sup>120</sup> no han encontrado diferencias. Nuestro grupo realizó un estudio observacional retrospectivo a partir de la base de datos de la UI, seleccionando los pacientes con IC. Se analizó la gravedad al ingreso y la evolución clínica del IC agudo (complicaciones y mortalidad intrahospitalaria, así como estado funcional al alta) en función de tener antecedentes de DM. La gravedad al ingreso se determinó con la EC, dicotomizándose de igual forma que el presente estudio. Se incluyeron 2.213 pacientes con IC agudo; 661 con antecedentes de DM (29,9 %). Éstos tuvieron una mayor edad, mayor frecuencia de hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica e IC previo. Los infartos aterotrombóticos y lacunares fueron más frecuentes entre los pacientes con antecedentes de DM. Éstos tuvieron mayor porcentaje de infección urinaria (4,7 frente a 2,6 %;  $p < 0,05$ ), fracaso multiorgánico (3,3 frente a 1,8 %;  $p < 0,05$ ), ictus en evolución (6,1 frente a 3,4%;  $p < 0,01$ ), ictus recurrente (3,3 frente a 1,7 %;  $p < 0,05$ ) y aumento del volumen del infarto (2,6 frente a 1,1%;  $p < 0,05$ ) sin diferencias significativas en gravedad al ingreso, mortalidad, estancia media y estado funcional al alta. El antecedente de DM estuvo asociado a un mayor riesgo de complicaciones intrahospitalarias (OR: 1,377; intervalo de confianza del 95%: 1,053-1,799). Los pacientes con antecedentes de DM no presentaron mayor gravedad al ingreso, como se pone de manifiesto de nuevo en este estudio, pero sí mayor riesgo de desarrollo de complicaciones intrahospitalarias tras un IC<sup>122</sup>. Las principales limitaciones de dicho estudio fueron la falta de seguimiento adicional a los tres meses tras el alta y no analizar la presencia de hiperglucemia en la fase aguda, aspectos que si han sido contemplados en el presente estudio, en el que hemos observado que los pacientes con DM tienen niveles más elevados de glucosa en las primeras 48 horas que los pacientes sin DM, aunque no hubo diferencias significativas en la evolución a los tres meses, lo que sugiere

que el resultado está más relacionado con el desarrollo de hiperglucemia  $\geq 155$  mg / dl en las primeras 48 horas que con la existencia de diabetes, y es posible que el peor pronóstico que tradicionalmente se ha atribuido a la diabetes tenga también relación con la presencia de aquella en la fase aguda<sup>206</sup>.

Otro interesante hallazgo de este trabajo es que casi el 18% de los pacientes con IC agudo son pacientes con DM no conocida, con glucemia en urgencias  $\geq 110$  mg/dl y HbA1c  $\geq 6.2\%$ . Estos pacientes mostraban un perfil evolutivo de los niveles de glucemia capilar similar al de los diabéticos conocidos. Los pacientes con DM no conocida presentaron mayor tendencia a desarrollo de DNP y mayor tamaño del IC, y aunque no hemos analizado de forma específica las causas, una posible explicación es que estos pacientes, a pesar de desarrollar hiperglucemia en la fase aguda del ictus, recibieron con menos frecuencia tratamiento corrector de la hiperglucemia y, como es sabido, la persistencia de ésta en los primeros días del ictus se asocia a una expansión del tamaño del infarto cerebral y a una peor recuperación funcional de los pacientes<sup>161</sup>.

En este sentido otra limitación del estudio es la no realización de un test de tolerancia a la glucosa en el periodo de seguimiento, como recomiendan los criterios de diagnóstico de DM, que no consideran suficiente la utilización de la HbA1c, y exigen la presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, y pérdida de peso inexplicada) junto con glucosa plasmática casual  $\geq 200$  mg/dl; o glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl; o glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas en el test de tolerancia oral de glucosa<sup>136-138</sup>. Sin embargo, estos criterios de diagnóstico de DM suponen que el paciente se encuentra clínicamente estable, premisa que no se cumple en los pacientes con ictus agudo. Además, el uso del test de tolerancia oral de glucosa estaría contraindicado en la fase aguda del ictus, de tal manera que habría que posponer el diagnóstico hasta al menos 15 días tras el ictus. El uso de HbA1c como herramienta de diagnóstico de DM no conocida presenta las siguientes ventajas: evalúa los niveles de glucemia en un período de semanas previa a la determinación, por lo que cifras elevadas indican una situación antigua y persistente de hiperglucemia, el paciente no tiene que estar en ayunas para su determinación y la muestra de sangre puede extraerse en cualquier hora del día<sup>135,138,172,173</sup>. Por otra parte, la combinación de glucemia en urgencias  $\geq 110$  mg/dl y HbA1c  $\geq 6.2\%$  ha demostrado un elevado valor

predictivo de identificación de DM en los 3 meses tras el ictus<sup>133</sup>. Estos pacientes, DM no conocidos, presentan una evolución hospitalaria similar a la de los pacientes con diagnóstico previo de DM, pero con la diferencia de que, al no ser reconocidos como verdaderos diabéticos, reciben un inadecuado tratamiento de la hiperglucemia. Por ello, consideramos muy importante poder disponer de herramientas que nos permitan al menos un diagnóstico de presunción de DM para poder identificarlos lo antes posible y optimizar así su manejo en la fase aguda, estableciendo las posteriores medidas de prevención secundaria. Otros estudios que analizan la prevalencia de DM o de intolerancia a la glucosa en los pacientes con ictus mediante la realización de test de sobrecarga oral de glucosa obtienen cifras de DM no reconocida previamente similares a las de nuestro estudio<sup>247,248</sup> y plantean la necesidad de realizar test de sobrecarga oral de glucosa si bien no indican cuándo realizarla<sup>248</sup>. Por tanto, este sistema de identificación precoz de DM no conocida mediante la HbA1c parece adecuado y permitirá establecer mejor el tratamiento en los pacientes con ictus isquémico agudo y de esta manera se beneficiarían de un tratamiento precoz.



---

## 6. CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. El umbral de glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h es un factor independiente pronóstico de un mayor riesgo de muerte y dependencia a los tres meses tras un IC agudo, se sea o no diabético.
2. La glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h no influye en la frecuencia de desarrollo de DNP en el IC agudo, si bien su presencia en pacientes con DNP se asocia con mayor riesgo de mortalidad. Además, es un factor predictor independiente de mayor volumen del IC tras ajustar por gravedad y subtipo etiológico de IC.
3. Los pacientes con IC agudo e hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl presentan mayor volumen de IC y mayor riesgo de muerte y dependencia.
4. Los pacientes con DM, conocida o no, e IC agudo presentan cifras de glucemia más elevada. Pero lo que implica un peor pronóstico en este grupo es el tener hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h del ingreso.

---

## 7. RESUMEN

## RESUMEN

### Introducción:

La enfermedad cerebrovascular es un grave problema de salud pública. En sus dos formas de presentación, isquémica y hemorrágica, constituye un drama personal y una sobrecarga social, sanitaria y económica, siendo la segunda causa de mortalidad global y la primera en mujeres en España. En los últimos años hay cada vez más evidencia sobre la influencia de la hiperglucemia en el ictus agudo, de tal manera que su presencia en urgencias se ha relacionado con mal pronóstico en el infarto cerebral (IC) independientemente de la edad, gravedad o subtipo de ictus, y se asocia con mayor estancia hospitalaria y gastos sanitarios. La mayoría de los estudios previos se han centrado en la hiperglucemia de urgencias más que en el perfil glucémico, pero ninguno hasta ahora ha identificado un umbral de glucemia asociado a mal pronóstico. Sin embargo, la glucemia es una variable fisiológica dinámica que puede fluctuar en enfermedades agudas y, consecuentemente, ejercer un efecto deletéreo sobre la evolución del ictus debido al mantenimiento de niveles elevados durante las primeras horas del mismo. Por otro lado, la diabetes mellitus (DM) además de ser uno de los principales factores de riesgo para sufrir un IC podría influir en la gravedad y evolución del propio IC ya que se ha relacionado con una peor evolución de los pacientes y mayor mortalidad, aunque hay discrepancias al respecto.

### Hipótesis y Objetivos:

Planteamos que existiría un umbral en los niveles de glucemia capilar en las primeras horas tras el IC a partir del cual se condicionaría una peor evolución de los pacientes. En este sentido, la identificación de un umbral de glucemia capilar en las primeras 48 h desde el inicio del IC a partir del cual se asocie una peor

evolución tendría un mayor valor pronóstico que la determinación aislada de la glucemia en urgencias. La superación de este umbral de glucemia capilar podría influir asimismo en el desarrollo de deterioro neurológico precoz (DNP) y en el volumen del IC. Además, podría ocurrir que la persistencia de la hiperglucemia por encima del mismo podría asociarse con peor pronóstico. Por otra parte, es posible que entre el grupo de pacientes que desarrollan hiperglucemia en la fase aguda del IC se encuentren pacientes con DM no conocida, lo que podría influir en el pronóstico. Los objetivos del estudio son:

Objetivo principal:

1. Identificar, a partir del registro de la glucemia capilar durante las primeras 48 horas tras el inicio del IC, el umbral de glucemia a partir del cual se asocia una peor evolución.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar si el nivel de glucemia capilar superior al umbral identificado influye sobre el desarrollo de DNP y el volumen del IC.
2. Evaluar el impacto de la persistencia o no de la elevación de los niveles de glucemia capilar por encima del umbral hallado como pronóstico sobre la evolución del IC agudo.
3. Investigar la influencia de la existencia de DM, conocida o no, en pacientes con IC sobre la evolución del mismo.

## **Material y métodos:**

Estudio multicéntrico, prospectivo y observacional con inclusión de pacientes consecutivos con IC agudo de menos de 24h de evolución. Se evaluó la gravedad del IC a su llegada a urgencias mediante la escala neurológica canadiense (EC). Registramos: glucemia capilar, tensión arterial, temperatura corporal axilar y evolución neurológica (en urgencias y tres veces al día en las primeras 48h); la saturación de oxígeno se midió a la llegada a urgencias y al ingreso en neurología. También se determinó la hemoglobina glicosilada (HbA1c). En urgencias se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal y una segunda entre las 24h y el 7º día, a criterio del médico, calculándose el volumen del IC. Se consideró mala evolución una puntuación en la Escala de Rankin modificada

(ERm)  $>2$  a los 3 meses. Consideramos: DNP un descenso en la puntuación en la EC de  $\geq 1$  punto en las primeras 48 h tras el ingreso; Hiperglucemia persistente, la presencia de dos o más determinaciones iguales o superiores al umbral de glucemia capilar asociado a mal pronóstico en las primeras 48 horas; DM no conocida, la combinación de glucemia capilar en urgencias  $\geq 110$  mg/dl y HbA1c  $\geq 6,2$  %. Para analizar los valores de corte de los niveles de glucemia capilar que se asociaban a mal pronóstico se utilizó el análisis de curvas receiver operating characteristic (ROC) y su valor predictivo se halló mediante modelos de regresión logística, ajustando por otros factores. Como análisis secundario de sensibilidad de los resultados se construyó un árbol exploratorio de clasificación. El tiempo de supervivencia se estimó mediante curvas Kaplan-Meier, estimando los riesgos (Hazard Ratio) y los intervalos de confianza 95% mediante un modelo de Cox. Se realizaron modelos mixtos de regresión para estudiar la evolución de la glucemia capilar durante las primeras 48h entre varios grupos.

## Resultados:

Se incluyeron 476 pacientes. En el análisis de la evolución de los niveles de glucemia capilar durante las primeras 48 h tras el ictus se observó que la media recogida en urgencias representaba la mayor determinación (161,42 mg/dl) con un descenso posterior y un repunte a las 40 horas (154,39 mg/dl). Los pacientes con DM presentaron cifras significativamente más elevadas de glucemia capilar durante las primeras 48 h que los pacientes sin este antecedente ( $p < 0,0001$ ). Niveles  $\geq 155$  mg/dl de glucemia capilar máxima en las primeras 48h presentaron la mayor sensibilidad y especificidad como predictores de mal pronóstico a los 3 meses y se asociaron a un incremento del riesgo de mal pronóstico de 2.7 veces (95% IC 1,42-5,24;  $p = 0,002$ ) tras ajustar por la edad, volumen de IC y gravedad del ictus. Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier mostraron un mayor riesgo de muerte en los pacientes con glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas, con un incremento del riesgo de muerte confirmado con el modelo de supervivencia de Cox (HR 3,80; 95% IC 1,79-8,10;  $p = 0,001$ ).

Entre los pacientes con glucemia capilar  $< 155$  mg/dl, el 26,9% desarrollaron DNP frente al 35,2% de aquellos con glucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h

( $p=0,129$ ). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron un mayor riesgo de muerte entre los pacientes con DNP y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 horas (Log Rank  $p<0,0001$ ). El modelo de supervivencia de Cox confirmó, de forma estadísticamente significativa, que la presencia de DNP y glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h se asociaba con mayor riesgo de mortalidad a los 3 meses con un HR de 7,17 respecto a no presentar ninguna de las dos características. Los pacientes con glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl presentaron mayor volumen de IC que aquellos con glucemia por debajo de esta cifra, mediana 48,6 cc (IQR 6,1; 122,47) frente a 23,95 (IQR 3,6; 63,7) respectivamente ( $p < 0,001$ ). En el modelo de regresión lineal la glucemia capilar máxima  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h se mostró como un factor predictor independiente de mayor volumen del infarto cerebral tras ajustar por gravedad y subtipo etiológico de IC.

117 pacientes (24,6%) presentaron niveles de glucemia capilar persistente  $\geq 155$  mg/dl y 60 pacientes (12,6%) glucemia capilar aislada  $\geq 155$  mg/dl. 291 pacientes recibieron tratamiento corrector de la hiperglucemia, pero 114 de ellos (39,17%) continuaron con cifras de glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl sin encontrarse diferencias en el control de la glucemia entre los tratamientos aplicados. Los pacientes con hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl presentaron mayor volumen de IC. Se observó una asociación significativa entre hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl y muerte (HR 3,94).

Se detectó DM no conocida en el 17,8% de los pacientes con IC agudo. Los pacientes con diagnóstico de DM presentaron los mayores niveles de glucemia capilar, mientras que aquellos pacientes con DM no conocida tuvieron unas cifras intermedias con mayores oscilaciones en la glucemia capilar ( $p<0,0001$ ). Los pacientes con DM y aquellos con DM no conocida mostraron peor evolución que los no diabéticos ( $p=0,002$ ), pero estas diferencias desaparecieron al ajustar por el nivel de glucemia capilar máxima en las primeras 48 h. El modelo multivariante de Cox, observamos que no es el hecho de tener DM conocida o no lo que implica una mayor mortalidad sino el tener hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h del ingreso.

**Conclusiones:**

1. El umbral de glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h es un factor independiente pronóstico de un mayor riesgo de muerte y dependencia a los tres meses tras un IC agudo, se sea o no diabético.
2. La glucemia capilar  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48 h no influye en la frecuencia de desarrollo de DNP en el IC agudo, si bien su presencia en pacientes con DNP se asocia con mayor riesgo de mortalidad. Además, es un factor predictor independiente de mayor volumen del IC tras ajustar por gravedad y subtipo etiológico de IC.
3. Los pacientes con IC agudo e hiperglucemia persistente  $\geq 155$  mg/dl presentan mayor volumen de IC y mayor riesgo de muerte y dependencia.
4. Los pacientes con DM, conocida o no, e IC agudo presentan cifras de glucemia más elevada. Pero lo que implica un peor pronóstico en este grupo es el tener hiperglucemia  $\geq 155$  mg/dl en las primeras 48h del ingreso.

**Descriptor:** Infarto cerebral, Isquemia encefálica, hiperglucemia, diabetes mellitus.



---

## 8. REFERENCIAS

## REFERENCIAS

1. Beaglehole R, Irwin A, Prentice T, Mathers C, Shibuya K, Stein C. Global Health: today's challenges. En: Beaglehole R, editor. The World Health Report 2003: Shaping the Future. France: World Health Organization; 2003. p. 1-22.
2. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):581-98.
3. Lopez-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Incidence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona. *Rev Neurol*. 1995;23(123):1074-80.
4. Caicoya M, Rodriguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blazquez B. Stroke incidence in Asturias, 1990-1991. *Rev Neurol*. 1996;24(131):806-11.
5. Abadal LT, Puig T, Balaguer Vintro I. Incidence, mortality and risk factors for stroke in the Manresa Study: 28 years of follow-up. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(1):15-20.
6. Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez De La Camara A, Angel Rubio M, Garcia Hernandez A, Aristegui I, Diet and Cardiovascular Risk in Spain Study (DRECE II). Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular profile. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(19):726-9.
7. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, Merino J, Sedano C, Martin-Duran R, Alvarez C. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke*. 1993;24(6):792-5.
8. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Claveria LE. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke*. 1996;27(4):667-71.
9. Matias-Guiu J. Epidemiological research on stroke in Spain. Population-based studies or use of estimates from the minimum basic data set? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):563-4.

10. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramirez M. Incidence and prevalence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: a systematic review of the literature. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80(1):5-15.
11. Bermejo F, Vega S, Morales JM, Diaz J, Lopez L, Parra D, Colmenarejo C, Gabriel R. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurologia*. 1997;12(4):157-61.
12. Lopez-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Prevalence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona. *Rev Neurol*. 1995;23(123):1081-6.
13. del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, Gabriel R, Garcia de Yebenes MJ, Garcia FJ, Lopez-Pousa S, Manubens JM, Mateos R, Matias-Guiu J, Olive JM, Rene R, Rodriguez F, Saz P. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology*. 2005;24(4):179-88.
14. Boix R, del Barrio JL, Saz P, Rene R, Manubens JM, Lobo A, Gascon J, de Arce A, Diaz-Guzman J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, de Pedro-Cuesta J, Spanish Epidemiological Study Group on Ageing. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurol*. 2006;6:36.
15. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2010 [actualizado 2010; citado 2010 Mar1]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2006/I0/&file=01001.px&type=pca&xis&L=0>.
16. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Tendencia Temporal. Mortalidad por Enfermedad Cerebrovascular entre los años 1980 y 2007. Grupo de edad: Todas edades. Territorio España. Número de defunciones [Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; [citado 2010 Mar 1]. Disponible en: <http://193.146.50.130./raziel/grafs/consulta.php>.

17. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Tendencia Temporal. Mortalidad por Enfermedad Cerebrovascular entre los años 1980 y 2007. Grupo de edad: Todas edades. Territorio España. Edad media a la defunción [Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; [citado 2010 Mar 1]. Disponible en: <http://193.146.50.130./raziel/grafs/consulta.php>.
18. Muro MJ, de Pedro-Cuesta J, Almazan J, Holmqvist LW. Stroke patients in south Madrid: function and motor recovery, resource utilization, and family support. *Stroke*. 2000;31(6):1352-9.
19. Martins T, Ribeiro JP, Garrett C. Disability and quality of life of stroke survivors: evaluation nine months after discharge. *Rev Neurol*. 2006;42(11):655-9.
20. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke*. 1997;28(4):729-35.
21. Carod-Artal J, Egido JA, Gonzalez JL, Varela de Seijas E. Quality of life among stroke survivors evaluated 1 year after stroke: experience of a stroke unit. *Stroke*. 2000;31(12):2995-3000.
22. Carod-Artal FJ, Egido-Navarro JA, Gonzalez-Gutierrez JL, Varela de Seijas E. Direct cost of cerebrovascular disease during the first year of follow-up. *Rev Neurol*. 1999;28(12):1123-30.
23. Fuentes B. Unidad de Ictus. Análisis de beneficio en términos de eficacia, coste y consistencia [tesis]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid; 2003.
24. Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. The cost of cerebrovascular accident. *Rev Neurol*. 2005;40(7):406-11.
25. Martin R, Gomez R, Alberdi M, Matias-Guiu J. An approach to hospital costs of cerebrovascular accidents. *Rev Neurol*. 1995;23(120):304-6.

26. Martínez-Vila E, Irima P, Urrestarazu E, Gállego J. El coste del ictus. *Anales Sis San Navarra*. 2000;23(Suplemento 3):33.
27. Lindsberg PJ, Roine RO. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke*. 2004;35(2):363-4.
28. Fuentes B, Diez-Tejedor E. General care in stroke: relevance of glycemia and blood pressure levels. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 Suppl 1:134-42.
29. Lees KR, Walters MR. Acute stroke and diabetes. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 1:9-14.
30. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426-32.
31. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke*. 1999;30(4):793-9.
32. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet*. 1999;353(9150):376-7.
33. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke*. 2006;37(1):267-73.
34. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994;36(4):557-65.
35. Diez-Tejedor E, Alonso de Leciñana M. Fisiopatología de la isquemia cerebral. El daño de isquemia-reperfusión. En: Barinagarrementería F, Cantú C, editores. *Enfermedad vascular cerebral*. México, D.F.: Mc Graw-Hill Interamericana; 1998. p. 13-27.

36. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11 Suppl 1:2-8.
37. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med.* 2000;36(5):483-506.
38. Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology.* 1997;49 (5 Suppl 4):S70-4.
39. Touzani O, Roussel S, MacKenzie ET. The ischaemic penumbra. *Curr Opin Neurol.* 2001;14(1):83-8.
40. Murayama S, Bouldin TW, Suzuki K. Selective sparing of Betz cells in primary motor area in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Neuropathol.* 1990;80(5):560-2.
41. Gutiérrez Fernández MD. Tratamiento del infarto cerebral mediante trombolisis i.v. y neuroprotección aisladas o combinadas en isquemia cerebral focal en rata [tesis]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid; 2005.
42. Castillo J, Alvarez-Sabin J, Davalos A, Diez-Tejedor E, Lizasoain I, Martinez-Vila E, Vivancos J, Zarranz JJ. Consensus review. Pharmacological neuroprotection in cerebral ischemia: is it still a therapeutic option? *Neurologia.* 2003;18(7):368-84.
43. Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB, Wechsler LR, Jungreis CA, Yonas H. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke.* 1999;30(1):93-9.
44. Kristian T, Siesjö BK. Calcium-related damage in ischemia. *Life Sci.* 1996;59(5-6):357-67.
45. Ginsberg MD. Injury Mechanisms in the Ischaemic Penumbra. Approaches to Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1997;7 (Suppl. 2):7-12.

46. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci.* 1990;13:171-82.
47. Trump BF, Berezsky IK. Calcium-mediated cell injury and cell death. *FASEB J.* 1995;9(2):219-28.
48. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke.* 1990;21(7):1086-90.
49. MacManus JP, Linnik MD. Gene expression induced by cerebral ischemia: an apoptotic perspective. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17(8):815-32.
50. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, Marzo I, Snow BE, Brothers GM, Mangion J, Jacotot E, Costantini P, Loeffler M, Larochette N, Goodlett DR, Aebersold R, Siderovski DP, Penninger JM, Kroemer G. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature.* 1999;397(6718):441-6.
51. Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol.* 1985;17(3):267-72.
52. Kawai N, Keep RF, Betz AL, Nagao S. Hyperglycemia induces progressive changes in the cerebral microvasculature and blood-brain barrier transport during focal cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:219-21.
53. Folbergrova J, Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK. Focal and perifocal changes in tissue energy state during middle cerebral artery occlusion in normo- and hyperglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12(1):25-33.
54. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, He QP, Siesjo BK, Warner DS. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke.* 2000;31(1):183-92.
55. Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke.* 1986;17(5):865-71.

56. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2970-3.
57. Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, Ghanim H, Syed T, Aljada A, Dandona P. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappaB in mononuclear cells. *Metabolism.* 2004;53(3):330-4.
58. Dandona P, James IM, Newbury PA, Woollard ML, Beckett AG. Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity. *Br Med J.* 1978;2(6133):325-6.
59. Chew W, Kucharczyk J, Moseley M, Derugin N, Norman D. Hyperglycemia augments ischemic brain injury: in vivo MR imaging/spectroscopic study with nicardipine in cats with occluded middle cerebral arteries. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12(4):603-9.
60. Kushner M, Nencini P, Reivich M, Rango M, Jamieson D, Fazekas F, Zimmerman R, Chawluk J, Alavi A, Alves W. Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol.* 1990;28(2):129-35.
61. Wagner KR, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE. Hyperglycemic versus normoglycemic stroke: topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12(2):213-22.
62. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO<sub>2</sub> modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke.* 1999;30(1):160-70.
63. Araki N, Greenberg JH, Sladky JT, Uematsu D, Karp A, Reivich M. The effect of hyperglycemia on intracellular calcium in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12(3):469-76.



64. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997;336(15):1066-71.
65. Nurmi A, Lindsberg PJ, Koistinaho M, Zhang W, Juettler E, Karjalainen-Lindsberg ML, Weih F, Frank N, Schwaninger M, Koistinaho J. Nuclear factor-kappaB contributes to infarction after permanent focal ischemia. *Stroke*. 2004;35(4):987-91.
66. McInnis J, Wang C, Anastasio N, Hultman M, Ye Y, Salvemini D, Johnson KM. The role of superoxide and nuclear factor-kappaB signaling in N-methyl-D-aspartate-induced necrosis and apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(2):478-87.
67. Schneider A, Martin-Villalba A, Weih F, Vogel J, Wirth T, Schwaninger M. NF-kappaB is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia. *Nat Med*. 1999;5(5):554-9.
68. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(1):51-7.
69. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1447-55.
70. Castillo J, Martínez F, Leira R, Prieto JM, Lema M, Noya M. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4(2):66-71.
71. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*. 1997;314(7090):1303-6.

72. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(1):67-71.
73. Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Monting J, Schumacher M, Lueking CH. Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(2):89-94.
74. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients. *Stroke*. 2003;34(5):1235-41.
75. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, Santamarina E, Rubiera M. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*. 2004;35(11):2493-8.
76. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36(8):1705-9.
77. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(4):263-70.
78. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari GF, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schulz GA, Roberts RS, Gent M. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology*. 2001;57(9):1603-10.
79. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002;52(1):20-8.

80. Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(6):657-70.
81. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
82. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care.* 1998;21(7):1138-45.
83. World Health Organization. Global Strategy on diet, physical activity and health: diabetes [Internet]. World Health Organization; [updated 2007; cited 2006]. Available: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/diabetes/en/index.html>.
84. Zorrilla Torras B, Cantero Real JL, Martinez Cortes M. Study of non-insulin-dependent diabetes mellitus in primary care in the community of Madrid using the network of sentinel physicians. *Aten Primaria.* 1997;20(10):543-8.
85. Vazquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. 10-Year Prospective Study on the Incidence and Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Clin (Barc).* 2000;115(14):534-9.
86. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernandez-Fernandez I. Mellitus diabetes in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. *Gac Sanit.* 2006;20 Suppl 1:15-24.
87. Franch Nadal J, Alvarez Torices JC, Alvarez Guisasola F, Diego Dominguez F, Hernandez Mejia R, Cueto Espinar A. Epidemiology of diabetes mellitus in the province of Leon. *Med Clin (Barc).* 1992;98(16):607-11.
88. Bayo J, Sola C, Garcia F, Latorre PM, Vazquez JA. Prevalence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Lejona (Vizcaya, Spain). *Med Clin (Barc).* 1993;101(16):609-12.

89. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sanchez-Oriz E, Salvador-Olivan JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20(4):534-6.
90. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(1):33-40.
91. Servicio Andaluz de Salud. Estudio DRECA. Dieta y factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en Andalucía [Internet]. Junta de Andalucía; [actualizado 1999; citado 2010]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/114/pdf/DRECA.pdf>.
92. Rodriguez Paños B, Sanchis C, Garcia Gosalvez F, Divison JA, Artigao LM, Lopez Abril J, Naharro F, Puras A. The prevalence of diabetes mellitus and its association with other cardiovascular risk factors in the province of Albacete. The Vascular Disease Group of Albacete (GEVA). *Aten Primaria*. 2000;25(3):166-71.
93. Botas Cervero P, Delgado Alvarez E, Castano Fernandez G, Diaz De Grenu C, Prieto Santiago J, Diaz Cadorniga FJ. Prevalence of diabetes mellitus and glucose intolerance in the population aged 30 to 75 years in Asturias, Spain. *Rev Clin Esp*. 2002;202(8):421-9.
94. Masia R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J, Investigadores del estudio REGICOR. Prevalence of diabetes mellitus in the province of Girona, Spain: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(3):261-4.
95. Valverde JC, Tormo MJ, Navarro C, Rodriguez-Barranco M, Marco R, Egea JM, Perez-Flores D, Ortola JB, Gonzalez-Sicilia L, Tebar J, Sanchez-Pinilla M, Flores M, Cava J. Prevalence of diabetes in Murcia (Spain): a Mediterranean area characterised by obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(2):202-9.
96. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suarez V, Bosch E, Carrillo A, Novoa FJ. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain):

prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med.* 2006;23(2):148-55.

97. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Tendencia Temporal. Mortalidad por Diabetes entre los años 1980 y 2007. Grupo de edad: Todas edades. Territorio España. Número de defunciones [Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; [citado 2010 Mar 1]. Disponible en: <http://193.146.50.130./raziel/grafs/consulta.php>.

98. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation.* 2002;105(18):e132-7.

99. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2616-21.

100. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke.* 1997;28(7):1507-17.

101. Lukovits TG, Mazzone TM, Gorelick TM. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology.* 1999;18(1):1-14.

102. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, Heiss G. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1077-83.

103. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation.* 2001;103(1):163-82.

104. Díez-Tejedor E, Fuentes B, Gil Nuñez A, Gil Peralta A, Matías Guiu J. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. *Neurología*. 2002;17(Supl 3):61-75.
105. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*. 1995;38(9):1061-8.
106. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, Rexrode KM. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1730-5.
107. Rohr J, Kittner S, Feeser B, Hebel JR, Whyte MG, Weinstein A, Kanarak N, Buchholz D, Earley C, Johnson C, Macko R, Price T, Sloan M, Stern B, Wityk R, Wozniak M, Sherwin R. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Arch Neurol*. 1996;53(7):603-7.
108. Katakura M, Naka M, Kondo T, Nishii N, Komatsu M, Sato Y, Yamauchi K, Hiramatsu K, Ikeda M, Aizawa T, Hashizume K. Prospective analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetic subjects: Nagano study. *Diabetes Care*. 2003;26(3):638-44.
109. Lithner F, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Strand T, Wester PO. Clinical characteristics in diabetic stroke patients. *Diabete Metab*. 1988;14(1):15-9.
110. Roehmholdt ME, Palumbo PJ, Whisnant JP, Elveback LR. Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort. *Mayo Clin Proc*. 1983;58(1):56-8.
111. Gandolfo C, Caponnetto C, Del Sette M, Santoloci D, Loeb C. Risk factors in lacunar syndromes: a case-control study. *Acta Neurol Scand*. 1988;77(1):22-6.
112. Mast H, Thompson JL, Lee SH, Mohr JP, Sacco RL. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke*. 1995;26(1):30-3.

113. Arboix A, Padilla I, Massons J, Garcia-Eroles L, Comes E, Targa C. Clinical study of 222 patients with pure motor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(2):239-42.
114. Tuszynski MH, Petito CK, Levy DE. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke*. 1989;20(8):990-9.
115. Kappelle LJ, van Gijn J. Lacunar infarcts. *Clin Neurol Neurosurg*. 1986;88(1):3-17.
116. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke*. 2003;34(10):2471-4.
117. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25(10):1977-84.
118. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*. 1996;27(2):210-5.
119. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, Di Carlo A, Inzitari D, Wolfe CD, Moreau T, Giroud M, European BIOMED Study of Stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 2003;34(3):688-94.
120. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62(9):1558-62.
121. Arboix A, Rivas A, Garcia-Eroles L, de Marcos L, Massons J, Oliveres M. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. *BMC Neurol*. 2005;5(1):9.
122. Ortega-Casarrubios MA, Fuentes B, San Jose B, Martinez P, Diez-Tejedor E. Influence of previous diagnosis of diabetes mellitus in the stroke severity and in-hospital outcome in acute cerebral infarction. *Neurologia*. 2007;22(7):426-33.

123. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154(7):635-41.
124. Petty GW, Brown RD, Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50(1):208-16.
125. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD, South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34(6):1457-63.
126. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, Price TR, Wolf PA. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*. 1991;22(2):155-61.
127. Currie CJ, Morgan CL, Gill L, Stott NC, Peters JR. Epidemiology and costs of acute hospital care for cerebrovascular disease in diabetic and nondiabetic populations. *Stroke*. 1997;28(6):1142-6.
128. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008. Available: [http://www.cdc.gov/Diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2007.pdf](http://www.cdc.gov/Diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf).
129. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Ryden L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care*. 2008;31(1):36-8.
130. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, Nakama Y, Kijima Y, Kagawa E. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J*. 2006;27(20):2413-9.



131. Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, Mochizuki S. Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1182-6.
132. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J, Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880-90.
133. Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing*. 2004;33(1):71-7.
134. Vancheri F, Curcio M, Burgio A, Salvaggio S, Gruttadauria G, Lunetta MC, Dovico R, Alletto M. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM*. 2005;98(12):871-8.
135. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, Nawaz H. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1064-8.
136. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1:S42-7.
137. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
138. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
139. Riddle MC, Hart J. Hyperglycemia, recognized and unrecognized, as a risk factor for stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 1982;13(3):356-9.

140. Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6501):1014-5.
141. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong AH, Teoh R, Nicholls MG. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol*. 1990;47(11):1174-7.
142. Di Bonito P, Di Fraia L, Di Gennaro L, Russo P, Scala A, Iovine C, Vaccaro O, Capaldo B. Impact of known and unknown diabetes on in-hospital mortality from ischemic stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2003;13(3):148-53.
143. Alonso de Leciñana M, Egido JA. Management of cerebral infarction in the acute phase. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN. *Neurologia*. 1998;13 Suppl 3:13-23.
144. Egido JA, Alonso de Leciñana M, Martinez-Vila E, Diez-Tejedor E. Management of cerebral infarction in the acute phase. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2002;17(Suppl 3):43-60.
145. Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, Leys D, Kwiecinski H, Toni P, Langhorne P, Diener C, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Gunnar N, Bath P, Olsen TS, Gugging M, European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):311-37.
146. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(5):335-51.
147. Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L. Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN. *Neurologia*. 1998;13 Suppl 3:3-10.

148. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR. Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med.* 1993;153(22):2558-61.
149. Davalos A, Castillo J, Martinez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. *Stroke.* 1995;26(12):2233-7.
150. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337(8756):1521-6.
151. Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke.* 1986;17(4):731-7.
152. Cote R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski V. The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment. *Neurology.* 1989;39(5):638-43.
153. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci.* 1989;91(3):311-21.
154. Censori B, Camerlingo M, Casto L, Ferraro B, Gazzaniga GC, Cesana B, Mamoli A. Prognostic factors in first-ever stroke in the carotid artery territory seen within 6 hours after onset. *Stroke.* 1993;24(4):532-5.
155. Laloux P, Richelle F, Jamart J, De Coster P, Laterre C. Comparative correlations of HMPAO SPECT indices, neurological score, and stroke subtypes with clinical outcome in acute carotid infarcts. *Stroke.* 1995;26(5):816-21.
156. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2003;107(4):276-80.
157. Davalos A, Cendra E, Teruel J, Martinez M, Genis D. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis. *Neurology.* 1990;40(12):1865-9.

158. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(4):852-7.
159. Serena J, Leira R, Castillo J, Pumar JM, Castellanos M, Davalos A. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions: the role of excitatory and inhibitory neurotransmitters. *Stroke*. 2001;32(5):1154-61.
160. Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, Davalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke*. 2002;33(4):982-7.
161. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34(9):2208-14.
162. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke*. 2008;39(10):2749-55.
163. Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, Patel M, Alvir J. Computed tomographic-angiographic findings within the first five hours of cerebral infarction. *Stroke*. 1991;22(10):1245-53.
164. Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, Viel JF, Rumbach L, Bonneville JF. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology*. 1996;47(2):366-75.
165. Dippel DW, Du Ry van Beest Holle M., van Kooten F, Koudstaal PJ. The validity and reliability of signs of early infarction on CT in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology*. 2000;42(9):629-33.
166. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM, National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke

Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA*. 2001;286(22):2830-8.

167. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(8):1612-6.

168. Camargo EC, Furie KL, Singhal AB, Roccatagliata L, Cunnane ME, Halpern EF, Harris GJ, Smith WS, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Lev MH. Acute brain infarct: detection and delineation with CT angiographic source images versus nonenhanced CT scans. *Radiology*. 2007;244(2):541-8.

169. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, Fox AJ, Symons S. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(10):1975-80.

170. Krings T, Noelchen D, Mull M, Willmes K, Meister IG, Reinacher P, Toepper R, Thron AK. The hyperdense posterior cerebral artery sign: a computed tomography marker of acute ischemia in the posterior cerebral artery territory. *Stroke*. 2006;37(2):399-403.

171. Pantano P, Caramia F, Bozzao L, Dieler C, von Kummer R. Delayed increase in infarct volume after cerebral ischemia: correlations with thrombolytic treatment and clinical outcome. *Stroke*. 1999;30(3):502-7.

172. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ*. 1994;308(6940):1323-8.

173. Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD, Early Diabetes Intervention Program (EDIP). HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: the Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care*. 2001;24(3):465-71.

174. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
175. Franke CL, Palm R, Dalby M, Schoonderwaldt HC, Hantson L, Eriksson B, Lang-Jenssen L, Smakman J. Flunarizine in stroke treatment (FIST): a double-blind, placebo-controlled trial in Scandinavia and the Netherlands. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(1):56-60.
176. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):603-12.
177. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2002;9(3):297-301.
178. Allport L, Baird T, Butcher K, Macgregor L, Prosser J, Colman P, Davis S. Frequency and temporal profile of poststroke hyperglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1839-44.
179. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2002;1:1.
180. Beks PH, Mackaay AJ, de Vries H, de Neeling JN, Bouter LM, Heine RJ. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1997;40(3):290-8.
181. Ecker RD, Pichelmann MA, Meissner I, Meyer FB. Durability of carotid endarterectomy. *Stroke*. 2003;34(12):2941-4.
182. Hsu SS, Meno JR, Zhou JG, Gordon EL, Winn HR. Influence of hyperglycemia on cerebral adenosine production during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol*. 1991;261(2 Pt 2):H398-403.
183. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M. Effect of acute hyperglycemia on the

ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(3):288-91.

184. Kawai N, Keep RF, Betz AL. Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Stroke*. 1997;28(1):149-54.

185. Kinoshita K, Kraydieh S, Alonso O, Hayashi N, Dietrich WD. Effect of posttraumatic hyperglycemia on contusion volume and neutrophil accumulation after moderate fluid-percussion brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2002;19(6):681-92.

186. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):57-65.

187. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A, DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26(7):650-61.

188. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.

189. Khoury W, Klausner JM, Ben-Abraham R, Szold O. Glucose control by insulin for critically ill surgical patients. *J Trauma*. 2004;57(5):1132-8.

190. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):992-1000.

191. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2005-11.

192. Schiff RL, Emanuele MA. The surgical patient with diabetes mellitus: guidelines for management. *J Gen Intern Med.* 1995;10(3):154-61.
193. Sieber FE. The neurologic implications of diabetic hyperglycemia during surgical procedures at increased risk for brain ischemia. *J Clin Anesth.* 1997;9(4):334-40.
194. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, Huang J, Clatterbuck RE, Tamargo RJ, Perler BA. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006;58(6):1066,73; discussion 1066-73.
195. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med.* 2006;13(2):174-80.
196. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol.* 1985;42(7):661-3.
197. Cazzato G, Zorzon M, Mase G, Iona LG. Hyperglycemia at ischemic stroke onset as prognostic factor. *Ital J Neurol Sci.* 1991;12(3):283-8.
198. Gray CS, French JM, Bates D, Cartlidge NE, Venables GS, James OF. Increasing age, diabetes mellitus and recovery from stroke. *Postgrad Med J.* 1989;65(768):720-4.
199. Stollberger C, Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med.* 2005;37(5):357-64.
200. Farrokhnia N, Bjork E, Lindback J, Terent A. Blood glucose in acute stroke, different therapeutic targets for diabetic and non-diabetic patients? *Acta Neurol Scand.* 2005;112(2):81-7.
201. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507.



202. Adams HP,Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ, Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34(4):1056-83.
203. Adams HP,Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijedicks EF, American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711.
204. Diez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: the importance of early intervention to achieve better brain protection. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 1:130-7.
205. Summers D, Leonard A, Wentworth D, Saver JL, Simpson J, Spilker JA, Hock N, Miller E, Mitchell PH, American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009;40(8):2911-44.
206. Fuentes B, Castillo J, San Jose B, Leira R, Serena J, Vivancos J, Davalos A, Nuñez AG, Egido J, Diez-Tejedor E, Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009;40(2):562-8.

207. Kim N, Jhang Y, Park JM, Kim BK, Kwon O, Lee J, Lee JS, Koo JS. Aggressive glucose control for acute ischemic stroke patients by insulin infusion. *J Clin Neurol*. 2009;5(4):167-72.
208. Diez-Tejedor E, Fuentes B. Homeostasis as basis of acute stroke treatment: stroke units are the key. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 2:129-34.
209. Davalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke*. 1999;30(12):2631-6.
210. Fuentes B, Diez-Tejedor E, Ortega-Casarrubios MA, Martinez P, Lara M, Frank A. Consistency of the benefits of stroke units over years of operation: an 8-year effectiveness analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(3):173-9.
211. Fuentes B, Diez-Tejedor E. Stroke units: many questions, some answers. *Int J Stroke*. 2009;4(1):28-37.
212. Barber M, Wright F, Stott DJ, Langhorne P. Predictors of early neurological deterioration after ischaemic stroke: a case-control study. *Gerontology*. 2004;50(2):102-9.
213. Kwan J, Hand P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome. *QJM*. 2006;99(9):625-33.
214. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke*. 1999;30(6):1208-12.
215. Castillo J, Davalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. *Lancet*. 1997;349(9045):79-83.
216. Tei H, Uchiyama S, Ohara K, Kobayashi M, Uchiyama Y, Fukuzawa M. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 2000;31(9):2049-54.

217. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978;28(8):754-62.
218. Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke*. 2002;33(6):1510-6.
219. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, Pozzilli C, Fieschi C. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol*. 1995;52(7):670-5.
220. Vila N, Castillo J, Davalos A, Esteve A, Planas AM, Chamorro A. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(3):671-5.
221. Weimar C, Mieck T, Buchthal J, Ehrenfeld CE, Schmid E, Diener HC, German Stroke Study Collaboration. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005;62(3):393-7.
222. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;35(2):520-6.
223. Toyoda K, Fujimoto S, Kamouchi M, Iida M, Okada Y. Acute blood pressure levels and neurological deterioration in different subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(7):2585-8.
224. Leira R, Millan M, Diez-Tejedor E, Blanco M, Serena J, Fuentes B, Rodriguez-Yañez M, Castellanos M, Lago A, Davalos A, Castillo J, TICA Study, Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Age determines the effects of blood pressure lowering during the acute phase of ischemic stroke: the TICA study. *Hypertension*. 2009;54(4):769-74.
225. Roquer J, Rodriguez-Campello A, Gomis M, Jimenez-Conde J, Cuadrado-Godia E, Vivanco R, Giralt E, Sepulveda M, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Ois A.

Acute stroke unit care and early neurological deterioration in ischemic stroke. *J Neurol*. 2008;255(7):1012-7.

226. Yamamoto H, Bogousslavsky J, van Melle G. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke. *Arch Neurol*. 1998;55(4):481-6.

227. Schellinger PD, Fiebach JB, Jansen O, Ringleb PA, Mohr A, Steiner T, Heiland S, Schwab S, Pohlers O, Ryssel H, Orakcioglu B, Sartor K, Hacke W. Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol*. 2001;49(4):460-9.

228. Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, Ovbiagele B, Alger JR, Villablanca P, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Fredieu A, Suzuki S, Saver JL. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology*. 2006;67(6):980-4.

229. Ois A, Martinez-Rodriguez JE, Munteis E, Gomis M, Rodriguez-Campello A, Jimenez-Conde J, Cuadrado-Godia E, Roquer J. Steno-occlusive arterial disease and early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(1-2):151-6.

230. Gisselsson L, Smith ML, Siesjo BK. Hyperglycemia and focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(3):288-97.

231. Robertson C, Goodman JC, Grossman RG, Claypool M, White A. Dietary nonprotein calories and cerebral infarction size in rats. *Stroke*. 1992;23(4):564-8.

232. Zasslow MA, Pearl RG, Shuer LM, Steinberg GK, Lieberman RE, Larson CP, Jr. Hyperglycemia decreases acute neuronal ischemic changes after middle cerebral artery occlusion in cats. *Stroke*. 1989;20(4):519-23.

233. Li PA, Kristian T, Shamloo M, Siesjo K. Effects of preischemic hyperglycemia on brain damage incurred by rats subjected to 2.5 or 5 minutes of forebrain ischemia. *Stroke*. 1996;27(9):1592,601; discussion 1601-2.

234. Nedergaard M. Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction. *Brain Res.* 1987;408(1-2):79-85.
235. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology.* 1982;32(11):1239-46.
236. Warner DS, Todd MM, Dexter F, Ludwig P, McAllister AM. Temporal thresholds for hyperglycemia-augmented ischemic brain damage in rats. *Stroke.* 1995;26(4):655-60.
237. Naveiro J, Castillo J, Suarez P, Aldrey JM, Lema M, Noya M. Time for cerebral damage due to hyperglycemia in acute ischemia. *Rev Neurol.* 1998;26(153):790-3.
238. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
239. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, Syed SJ, Giridhar HR, Rishu AH, Al-Daker MO, Kahoul SH, Britts RJ, Sakkijha MH. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3190-7.
240. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzalez LG, Saldarriaga NE, Bedoya M, Toro JM, Velasquez JB, Valencia JC, Arango CM, Aleman PH, Vasquez EM, Chavarriaga JC, Yepes A, Pulido W, Cadavid CA, Grupo de Investigacion en Cuidado intensivo: GICI-HPTU. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care.* 2008;12(5):R120.
241. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton

R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.

242. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(2-3):116-22.

243. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, Kissela BM, Williams LS. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke*. 2008;39(2):384-9.

244. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR, GRASP Investigators. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. *Stroke*. 2009;40(12):3804-9.

245. Kreisel SH, Berschin UM, Hammes HP, Leweling H, Bertsch T, Hennerici MG, Schwarz S. Pragmatic management of hyperglycaemia in acute ischaemic stroke: safety and feasibility of intensive intravenous insulin treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):167-75.

246. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG, GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6(5):397-406.

247. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2005;165(2):227-33.

248. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausenm A, Brainin M, Tuomilehto J. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care*. 2006;29(4):792-7.

---

## 9. ANEXO

## ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA

Fuentes B, Castillo J, San Jose B, Leira R, Serena J, Vivancos J, Davalos A, Nuñez AG, Egido J, Diez-Tejedor E, Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009; 40(2):562-8.

Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, San José B, Castillo J, Leira R, Serena J, Vivancos J, Dávalos A, Gil-Nuñez A, Egido J, Diez-Tejedor E, for the Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Persistent hyperglycemia >155 mg/dl in acute ischemic stroke patients. How well are we correcting it? Implications for outcome. *Stroke*. Forthcoming 2010.

Ortega-Casarrubios MA, Fuentes B, San Jose B, Martinez P, Diez-Tejedor E. Influencia del antecedente de diabetes mellitus en la gravedad y evolución intrahospitalaria de un infarto cerebral. *Neurología*. 2007; 22(7):426-33.